



Facultad de Psicología UPV / Psikologia Fakultatea EHU

**Revisión teórica sobre la relación psicobiológica
entre el estrés, la dermatitis atópica y la depresión
mediada por el sistema inmunitario**

Trabajo fin de grado: Modalidad V.

Garazi Acasuso Marcos

Tutora: Olatz Goñi Balentziaga

ABREVIATURAS

(ACTH)	Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
(CRH)	Hormona liberadora de corticotropina
(DA)	Dermatitis atópica
(GH)	Hormona del crecimiento
(HPA)	Eje hipotálamo-pituitario-adrenal
(IFN)	Interferón
(IgE)	Inmunoglobulina E
(IL)	Interleucina o interleuquina
(LC-NA)	Locus ceruleus-norepinefrina
(ODS)	Objetivos de Desarrollo Sostenible
(PCR)	Proteína C reactiva
(SAM)	Sistema simpático adrenomedular
(SNA)	Sistema nervioso autónomo
(SNC)	Sistema nervioso central
(TDM)	Trastorno de Depresión Mayor
(TNF)	Factor de necrosis tumoral

ÍNDICE:

Resumen y Objetivos de Desarrollo Sostenible	4
1. Introducción	5
1.1. El estrés	5
1.2. La depresión	7
1.3. La dermatitis atópica	8
1.4. Objetivo de este trabajo	10
2. Desarrollo	10
2.1. Estrés y sistema inmunitario	10
2.2. Sistema inmunitario y depresión: la hipótesis inflamatoria de la depresión	14
2.3. Estrés, depresión y dermatitis atópica	16
3. Conclusiones	21
Referencias	25

Resumen: La dermatitis atópica es una enfermedad dermatológica inflamatoria que está estrechamente relacionada con el estrés, fenómeno cada vez más habitual en la sociedad que genera diversos cambios psicológicos y fisiológicos en el organismo. El estrés, además de empeorar y provocar los brotes característicos de la dermatitis, es también comúnmente sufrido por los pacientes atópicos a raíz de los síntomas de la propia enfermedad. Estos pacientes presentan tanto un funcionamiento del sistema inmunitario desajustado como una respuesta del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) alterada. Algunos de estos cambios como un predominio de las células de tipo TH2 del sistema inmune, una hiporrespuesta del eje HPA o una alteración del perfil de citocinas, contribuyen en la exacerbación inducida por el estrés, aumentando la inflamación y provocando el prurito. Este aumento de la inflamación junto con el malestar provocado por la misma atopía, convierte a las personas con dermatitis atópica en susceptibles a desarrollar un trastorno depresivo. Esta revisión, además de ayudar a comprender el mecanismo fisiológico mediante el cual la dermatitis atópica, el estrés y la depresión están relacionados, pretende justificar la relación de dichos factores para poder así desarrollar mejores tratamientos y programas preventivos, destacando la importancia de intervenir en los factores psicológicos.

Palabras clave: Estrés, dermatitis atópica, sistema inmunitario, depresión, citocinas

Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS):

- Salud y bienestar: El objetivo de este trabajo es comprender la relación de la dermatitis atópica, el estrés y la depresión para así desarrollar el mejor tratamiento contra la enfermedad y aumentar el bienestar de los pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de personas en nuestra sociedad sufren o han sufrido estrés en algún momento de su vida. Debido a la forma tan sumamente caótica que funciona nuestra sociedad, se trata de un fenómeno cada vez más presente en nuestro día a día. En los últimos años especialmente, hemos experimentado diversos cambios y situaciones de incertidumbre que han fomentado los sentimientos de malestar. Por ello, el estrés y su funcionamiento despierta un gran interés entre los profesionales de la investigación, que tienen no solo el objetivo de comprender sus consecuencias sobre el organismo, sino también de prevenir y actuar frente a sus innegables consecuencias negativas.

1.1. El estrés

El estrés se define como una reacción fisiológica del organismo frente una situación percibida como peligrosa, la cual prepara al organismo para hacerle frente a dicha situación. Aunque en nuestra sociedad se entiende el estrés con una connotación negativa, se trata de una respuesta puramente adaptativa y natural del organismo, que tiene como finalidad la supervivencia. Esta reacción, tiene carácter tanto biológico como conductual, y se caracteriza por diversos cambios psicológicos y fisiológicos, así como un aumento de la excitación, estado de alerta y vigilia, mejora de la cognición y atención centrada, euforia o disforia... (Romero et al., 2021). Así, el organismo se centra en la activación de ciertos sistemas mientras otros quedan en segundo plano, centrando toda su atención en la supervivencia en ese momento concreto. A pesar de su finalidad adaptativa, si la respuesta del estrés se da de una forma exagerada o en situaciones inadecuadas, puede suponer un obstáculo para el correcto y saludable funcionamiento del organismo. En ese caso, estaríamos hablando de *distress* o estrés negativo. Si dicha respuesta, se da durante un largo periodo de tiempo, nos encontraríamos ante una situación de estrés crónico, que produciría cambios persistentes fisiológicos en el organismo, los cuales tendrían diferentes repercusiones en su funcionamiento. Por ello, si la respuesta de estrés se da con demasiada frecuencia, aumenta el riesgo de sufrir problemas de salud tanto físicos como mentales (American Psychological Association, 2013).

La respuesta de estrés, desencadena una respuesta fisiológica y conductual que es modulada por el sistema nervioso central (SNC), en el que destaca la implicación del hipotálamo. En cuanto a la respuesta fisiológica, el estrés activa diferentes sistemas del organismo, como el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico, pero los principales cambios se producen sobre el sistema simpático adrenomedular (SAM) y sobre

el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), los cuales pertenecen al sistema neuroendocrino (Thornton y Andersen, 2006). La respuesta de estrés ocurre con la activación del SNC, el cual forma parte del sistema de estrés mediante la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el locus ceruleus-norepinefrina (LC-NA), y las neuronas simpáticas del hipotálamo y del tronco encefálico, que regulan respectivamente las actividades periféricas del eje HPA y del SAM (Elenkov y Chrousos, 2002).

El eje HPA responde con un aumento de CRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo, la cual cuando llega a la adenohipófisis, concretamente al lóbulo anterior de la pituitaria, estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (Suárez et al., 2012). La ACTH actúa sobre las glándulas suprarrenales, que activarán la síntesis y la liberación de glucocorticoides, destacando el cortisol. En cambio, el eje SAM, que es una región de la división simpática del sistema nervioso autónomo (SNA), se encarga de liberar catecolaminas de la médula suprarrenal, las cuales promueven la activación de la respuesta de lucha/huida. Entre ellas destaca la epinefrina, pero también se libera algo de norepinefrina. Cuando estas hormonas circulan por el torrente sanguíneo, se unen a los adrenorreceptores de diferentes órganos, provocando la respuesta propia del estrés (Romero et al., 2021).

A pesar de tener un papel menor en la respuesta de estrés, existen otras hormonas y neuropéptidos que se segregan durante esta respuesta, como por ejemplo, la β endorfina, la prolactina (aumenta en los primeros momentos de estrés para después alcanzar unos niveles normales, aunque disminuye su secreción durante el estrés crónico), la hormona del crecimiento (GH) y la testosterona (que actúan igual que la prolactina, incrementando al principio y disminuyendo durante el estrés crónico) (Barreda, 2016).

En cuanto al sistema cardiovascular, se da un aumento del volumen-minuto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, aumentando en el miocardio y en el músculo esquelético. Si hablamos de metabolismo, durante la respuesta de estrés la respuesta de insulina se reduce mientras que aumenta la de glucagón, debido a las catecolaminas liberadas. Se inhibe la digestión, pero aumenta el tránsito en el intestino grueso. Además, el estrés tiene una función inhibidora sobre la reproducción, ya que las mujeres disminuyen la secreción de estradiol y los hombres la de testosterona, ambos fenómenos debidos al aumento de cortisol. Por último, el estrés altera el sistema inmunitario, induciendo la liberación de citocinas proinflamatorias como

la IL-6 (Barreda, 2016). Profundizaremos en esta respuesta inflamatoria más adelante, siendo uno de los elementos principales de este trabajo.

Finalmente, cabe destacar que la respuesta fisiológica del estrés es diferente si el estrés es moderado o grave. En el caso de la histamina, por ejemplo, se ha visto que en el estrés moderado se da un aumento de los glucocorticoides, los cuales frenan la síntesis de la histamina y se mejora, en consecuencia, el proceso alérgico (González, 2006). En cambio, en el estrés grave, tras el aumento de CRH se da un aumento de la histamina, que afectará en las poblaciones de linfocitos TH2. Esta será de gran importancia para establecer una relación entre el sistema inmunitario, la dermatitis atópica y la depresión, como veremos más adelante.

1.2. La depresión

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes, ya que se estima que globalmente afecta a un 5% de los adultos (WHO, 2019). Se caracteriza por una tristeza persistente y una falta de interés o placer en actividades previamente satisfactorias. Otros síntomas frecuentes según el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) serían: cansancio o fatiga, falta de concentración, alteraciones en el sueño, alteraciones en el apetito, alteración psicomotora, sentimientos de culpa o inutilidad, aumento o bajada de peso y pensamientos recurrentes sobre la muerte. La depresión es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo y contribuye en gran medida a la carga mundial de morbilidad. Los efectos de la depresión pueden ser duraderos o recurrentes y pueden afectar drásticamente la capacidad de una persona para funcionar y vivir una vida gratificante. En consecuencia, la posibilidad de una conducta suicida existe siempre durante episodios de depresión mayor.

El tratamiento más común para la depresión combina la terapia psicológica y los psicofármacos, que tienen como objetivo principal aumentar los niveles de serotonina. Tanto el abordaje clínico como el terapéutico de una forma aislada, no son lo suficientemente eficaces para afrontar la depresión (Bogaert, 2012). Aunque se desconoce la causa exacta de la depresión se sabe que en su etiología intervienen diferentes factores como factores genéticos, psicológicos, sociales, biológicos y ambientales (APA, 2017). Por ello, las causas externas como los cambios importantes en la vida, traumas o situaciones de estrés pueden provocar el desarrollo de la enfermedad. De la misma manera, un historial familiar de depresión puede ser un factor de riesgo para dicho desarrollo. Debido a su multicausalidad, la necesidad de conocer

la depresión en su totalidad es evidente (Cowen, 2014). Una vez conozcamos cómo los diferentes factores actúan en su génesis, podremos desarrollar tratamientos más específicos.

1.3. La dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, que se caracteriza por lesiones eccematosas crónicas o frecuentes, con prurito o escozor intenso, que forman costras y liquenificación (engrosamiento y aparición de zonas escamosas en la piel) (Antuña et al., 2002). El prurito, síntoma predominante en la dermatitis atópica, trae como consecuencia huellas de rascado e irritaciones. Esta enfermedad afecta a una quinta parte de la población en países desarrollados y afecta mayormente a niños (Santos, 2017). Las zonas en las que aparecen los brotes se caracterizan por: descamación, erupciones, piel rosada, heridas, piel muy seca, piel con mucha sensibilidad, inflamación... Los brotes pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero generalmente predominan en la cara, zona cervical, en las manos y en las zonas de flexión como detrás de los codos y rodillas (Sendagorta y de Lucas, 2009).

La dermatitis atópica tiene una causalidad multifactorial. Entre los agentes, destaca la interacción entre los factores genéticos, ambientales, farmacológicos, psicológicos e inmunitarios (Salamanca y Hewitt, 2011). Aun así, la causa principal sigue siendo desconocida, ya que ninguno de estos factores puede explicar la génesis de la enfermedad en su totalidad.

En cuanto a los factores psicológicos, se ha demostrado una asociación directa con el estrés. De hecho, el estrés puede actuar como impulsor de los brotes en un 40-50% de los casos, incluso como mantenedor del brote (García et al., 2000). Por otro lado, la ansiedad y la depresión son elementos que precipitan y mantienen la enfermedad (Salamanca y Hewitt, 2011). Aun así, algunos autores como Grimal y Taube (2002) consideran que los problemas psicológicos como la depresión y la ansiedad no son tanto una causa sino un resultado de los trastornos cutáneos. La enfermedad genera en el paciente no solo un malestar físico, sino que también tiene consecuencias en su vida social, personal y actividad cotidiana. La percepción de tener una piel deformada y socialmente considerada como “poco atractiva”, genera en el paciente un malestar, que aumenta el estrés y en consecuencia el rascado. Es por eso por lo que hay una retroalimentación entre los síntomas dermatológicos y los psicológicos, siendo la DA un estresor crónico para el paciente. Además, las experiencias traumáticas en la niñez, dificultades en las relaciones sociales y una estructura de personalidad ansiosa pueden actuar como predisponentes de la dermatitis atópica (Salamanca y Hewitt, 2011).

Si hablamos de factores exógenos o ambientales, pueden actuar como desencadenantes los irritantes cutáneos, entre ellos estarían los limpiadores, ropa de lana o fibras sintéticas, jabones o detergentes, el agua caliente, el clima extremo, microorganismos como el *S. aureus*, etc. (Sendagorta y de Lucas, 2009).

En cuanto a los factores más puramente biológicos, destacan los factores genéticos y los inmunológicos. Entre un 70-80% de los pacientes, tienen un historial familiar de DA (Sendagorta y de Lucas, 2009). El principal factor de riesgo genético es una mutación nula en la filagrina, la cual se encarga de codificar una proteína estructural clave en la epidermis. Por otro lado, los pacientes de DA presentan tanto una respuesta inmunitaria como una barrera cutánea alterada. Entre las alteraciones inmunitarias destaca: un aumento de la Inmunoglobulina E (IgE), una alteración en las subpoblaciones de linfocitos T, una alteración de las inmunoglobulinas y un aumento de la expresión en la membrana de las células Langerhans. Además, se encuentra un desequilibrio de la respuesta inmune hacia respuestas tipo TH2. De hecho, se encuentra un predominio de linfocitos TH2 en las lesiones cutáneas, lo cual produce una hiperproducción de interleucina-4 (IL-4) y de la ya mencionada IgE (Alegre de Miquel, 2011). Profundizaremos en esta respuesta inmune más adelante.

Puesto que la DA es una enfermedad sin cura, el tratamiento suele ser sintomático. Para ello, los corticoides tópicos son esenciales en el tratamiento (Gonzalez, 2022). Estas cremas se aplican 2 veces al día y son eficaces en la gran mayoría de pacientes con episodios leves o moderados. Aun así, utilizarlos prolongadamente puede adelgazar la piel o formar estrías. Además de los corticoides, es necesario utilizar cremas emolientes con frecuencia para garantizar la hidratación de la piel. Para los casos más graves, se administran antibióticos tópicos según la gravedad de la infección (Sendagorta y de Lucas, 2009). En cuanto al tratamiento del prurito, los antihistamínicos anti H1 son los más utilizados, pero no mejoran el curso de la enfermedad. También, conviene identificar y reducir los factores desencadenantes de la enfermedad y se recomienda cuidar la piel mediante la hidratación con agua, uso de productos de limpieza sin jabón y sin fragancia, uso de vendajes, evitar ropas ajustadas, regulación del estrés emocional, etc. (Gonzalez, 2022). Recientemente, en 2017, un nuevo tratamiento para la DA fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Se trata del dupilumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido a los receptores de

IL-4 e IL-13 (citocinas TH2 proinflamatorias en la DA), que actúa bloqueando su señalización (Boothe et al., 2017; Gonzalez, 2022).

1.4. Objetivo de este trabajo:

Como ya hemos visto, el estrés juega un papel importante en el desarrollo de la dermatitis atópica (Pingitore, 1994). De hecho, el estrés influye en el aceleramiento de la enfermedad y durante el transcurso de la misma, provocando los brotes. A pesar de que muchas investigaciones demuestran la relación de estos dos factores, poco se sabe acerca del porqué de esa relación, es por eso que el objetivo de este trabajo es analizar los mecanismos biológicos que relacionan la dermatitis atópica y el estrés, siendo el sistema inmunitario el principal mediador. Además, se estudiará si a la vez esta enfermedad está relacionada con la depresión y las vías por las que podría darse esta relación. Así, este trabajo tendrá como objetivo comprender la relación entre la dermatitis atópica, el estrés y la depresión para poder desarrollar el mejor tratamiento contra la enfermedad, pudiendo considerar como parte del tratamiento la ayuda psicológica para la correcta gestión del estrés o incluso como medida de prevención contra el posible desarrollo de un trastorno depresivo. Por ello, la mejora de la calidad de vida de estos pacientes será el principal beneficio que vaya a aportar este trabajo.

2. DESARROLLO

2.1. Estrés y sistema inmunitario

Una de las primeras veces en las que se habló sobre el impacto del sistema nervioso central en el sistema inmune fue en 1936 cuando Selye describió el llamado Síndrome General de Adaptación, descrito como una respuesta no específica del organismo frente a un estímulo. Esta respuesta, que se divide en tres fases (reacción de alarma, estado de resistencia y estado de agotamiento) generaría cambios biológicos, teniendo gran impacto en la glándula suprarrenal, la cual generaría cambios inmunológicos. Concretamente, en la fase de agotamiento, se da una inhibición del sistema inmune como respuesta normal del organismo (González, 2006). Así, tras este hipofuncionamiento del sistema inmune, el organismo queda más expuesto a agentes infecciosos y es más susceptible a padecer enfermedades. Más tarde, se observó que el desarrollo de enfermedades tumorales o infecciosas se ve potenciado por el estrés psicológico y las enfermedades mentales (Barreda, 2016). Así, en la actualidad se considera que situaciones de estrés crónico pueden tener un efecto inmunosupresor.

El sistema inmune y el sistema nervioso, son los que principalmente se encargan de mantener la homeostasis del organismo, y, a pesar de que el sistema inmune se ha considerado autónomo, hay una conexión bidireccional con los sistemas nervioso y neuroendocrino. Los mediadores que participan en la comunicación entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino son los neurotransmisores, las citocinas, las hormonas y los factores humorales (Solano y Velásquez, 2012).

La secreción de CRH y ACTH inducida por el estrés, conduce a la liberación de hormonas como los glucocorticoides y las catecolaminas, principalmente el cortisol, la epinefrina y la norepinefrina, que, a su vez, influyen en las respuestas inmunitarias estimulando directamente las células inmunes en el sistema circulatorio (Elenkov y Chrousos, 2002; Suárez et al., 2012). Los glucocorticoides tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, ya que el cortisol interfiere en la transcripción de muchas moléculas efectoras de inflamación. Es por eso que se espera que durante la respuesta del estrés la respuesta inflamatoria disminuya, pero no siempre ocurre así. Mientras que en el estrés agudo el organismo se prepara para hacer frente a infecciones y por consecuencia se activa, en el estrés crónico hay una disminución de la actividad del sistema inmunitario (Barreda, 2016). Normalmente, cuando los niveles de cortisol son demasiado elevados, regresan a niveles basales a través de un mecanismo de retroalimentación. Pero durante el estrés crónico, el cortisol se mantiene en niveles elevados por más tiempo. Estos niveles de cortisol crónicamente elevados causan daños en las neuronas corticales y del hipocampo. Estas regiones, son las que se encargan de comenzar la retroalimentación negativa, por lo tanto, al ser dañadas, el sistema de retroalimentación es dañado también. En consecuencia, los niveles de cortisol se mantienen elevados incluso cuando los estímulos de estrés desaparecen (Lee et al., 2015). Este aumento sostenido de los niveles de glucocorticoides, genera una menor sensibilidad a sus efectos antiinflamatorios (Schleimer, 1993), lo cual produce un aumento sostenido de la inflamación (Antoni y Dhabhar, 2019). Además, el estrés induce la liberación de citocinas inflamatorias como IL-6 entre otros elementos inflamatorios (Barreda, 2016).

Las citocinas o citoquinas son proteínas y glicoproteínas sintetizadas por las células como parte de la respuesta inmunitaria. Las principales citocinas son las interleucinas (IL), interferones (IFN), factores de necrosis tumoral (TNF), factores estimuladores de colonias y varios factores de crecimiento. Se encargan de sostener la homeostasis inmune, estimulando las células inmunitarias mediante su acción proinflamatoria y antiinflamatoria (Clark et al., 2013).

Puesto que la mayoría de tejidos y órganos tienen receptores para las citocinas, las citocinas tienen efectos en células fuera del sistema inmunitario. Por lo tanto, las citocinas pueden considerarse como hormonas clásicas que pueden funcionar local o sistémicamente para dirigir la respuesta inmune y también para coordinar las respuestas inmunitarias con las de otros sistemas fisiológicos del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso (Dunn et al., 2005). A pesar de que el sistema nervioso central está protegido de la respuesta inmune a través de la barrera hematoencefálica, sabemos que hay comunicación de señales inflamatorias a través de las vías humoral, neural y/o celular (Langgartner et al., 2019).

La comunicación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario también es bidireccional (Barreda, 2016). Mientras que las hormonas del sistema nervioso simpático modifican la respuesta inmunitaria frenándola, un desafío inmunológico que amenaza la estabilidad del medio interno puede considerarse como un factor estresante para el sistema inmunitario. Así, los productos celulares de un sistema inmunitario activado, principalmente la citocina de factor de necrosis tumoral TNF- α , la interleucina IL-1 e IL-6 (todas ellas proinflamatorias), estimulan la secreción de CRH, y, por lo tanto, activan tanto el eje HPA como el SNS (Elenkov y Chrousos, 2002). Esta comunicación bidireccional es muy importante, ya que explica las alteraciones psicológicas que se dan después de algunos procesos infecciosos (González, 2006).

Además, algunos estudios han demostrado que también el SNC sintetiza moléculas propias del sistema inmune y viceversa (González, 2006). El SNC sintetiza linfoquinas, un subtipo de citocinas, como IL-1, IL-6 e IL-12, producidas por neuronas y células gliales. Las linfoquinas son polipéptidos de la familia de las interleucinas, producidas y liberadas por los linfocitos activados. Participan en las respuestas celulares y es por eso que se consideran un subtipo de citocinas o mensajeros químicos, ya que tienen acción moduladora en el sistema inmune (González y López, 1993). Por otro lado, si analizamos la superficie del linfocito y su capacidad de producir mediadores como las linfoquinas, encontramos que los linfocitos también liberan neurotransmisores. Así, los linfocitos y los monocitos liberan ACTH, betaendorfina, somatostatina y muchos otros neurotransmisores que están relacionados con el SNC. Esto es importante porque demuestra que también hay neurotransmisores en el sistema inmunológico (González, 2006).

Los ya mencionados linfocitos T, son las células del sistema inmunitario que se encargan de dar la respuesta inmunitaria. Esta respuesta será diferente según el subtipo de linfocito T, ya que cada uno de ellos cumple una función. Algunos, como los linfocitos T cooperadores, se encargan de dirigir y regular la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas. Así, los diferenciaremos según el tipo de citocinas que producen en TH1, TH2 y TH17. Se ha descubierto que es posible categorizar a los sujetos según sus poblaciones de linfocitos T, según si sus linfocitos T progenitores se dirigen hacia la vertiente TH1 o TH2 (González, 2006). Las células TH1 producen interferón gamma, IL-2 y TNF-B, que activan macrófagos y son responsables de la inmunidad celular para luchar contra agentes infecciosos (Romagnani, 1999). En cambio, cuando la respuesta se dirige a la vertiente TH2, estos producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, las cuales se encargan de la respuesta dada por anticuerpos e inhiben en gran parte las funciones del macrófago (Elenkov, 2004). Así, si en una persona predomina la respuesta TH2, tiene más probabilidades de ser alérgico. Aun así, tener un predominio de la respuesta TH1 tiene un precio, ya que tendrá mayor probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes como tiroiditis, lupus, diabetes y artritis reumatoidea. Por lo tanto, el ser humano se mueve entre estas dos respuestas y la clave de la respuesta inmune será el balance del organismo entre ellas (González, 2006).

Durante la respuesta de estrés, los linfocitos T también están afectados (Barreda, 2016). Durante el estrés se inhibe la respuesta TH1, a causa de la inhibición de la IL-12 principalmente, la cual es de extrema importancia para la estimulación del sistema TH1 (González, 2006). Es por eso, que se produce un desequilibrio y predomina la actividad de los linfocitos TH2, lo cual se debe a la liberación de glucocorticoides y adrenalina que inhiben la producción de IL-12. Algunos estudios en ratones han demostrado que las diferentes cepas y sus características conductuales (cepa caracterizada por tensión emocional y ansiosa, con alta reactividad al estrés vs. cepa no emotiva y no ansiosa) están relacionadas con la vulnerabilidad al estrés (Palumbo et al., 2010). Esta relación a su vez, se correlaciona con una regulación diferencial del balance de las citocinas TH1/TH2. Así, los ratones menos ansiosos son menos vulnerables a los efectos del estrés y el estrés induce en ellos una respuesta TH1. Por lo tanto, las diferencias individuales podrían afectar al balance de las citocinas TH1/TH2 tras el estrés.

Además, se encuentran diferencias en la respuesta inmunitaria dependiendo si se trata de un estrés crónico o circunstancial. De hecho, en el estrés agudo se induce un aumento de la respuesta TH1, mientras que el estrés prolongado o crónico genera una disfunción de la

respuesta inmune y un predominio de la respuesta TH2 (Solano y Velásquez, 2012). Esta alteración de la respuesta inmune en el estrés crónico que deteriora la inmunidad celular, podría explicar el incremento de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, incluso podría afectar en la génesis de células cancerígenas (Pilnik, 2010).

En cuanto a la duración del estrés y la inflamación, en el caso del estrés a corto plazo la respuesta es adaptativa, el organismo se prepara para hacer frente a las infecciones aumentando así la supervivencia de los sujetos. Sin embargo, en el estrés crónico, las moléculas provocan una inflamación crónica, la cual contribuye al desarrollo de las ya mencionadas enfermedades proinflamatorias y autoinmunes (Elenkov y Chrousos, 2002), o al desarrollo de algunas patologías psicológicas como los trastornos depresivos (Brites y Fernandes, 2015). Así, estudios recientes demuestran que el estrés crónico aumenta los niveles de marcadores inflamatorios como la citocina proinflamatoria IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR) (Miller et al., 2019). A pesar de que los glucocorticoides tienen acción antiinflamatoria (Barreda, 2016), durante el estrés crónico esta función se ve alterada (Lee et al., 2015). Como se ha explicado anteriormente, durante el estrés crónico hay un aumento sostenido de la inflamación, la cual se debe a que los corticoides no son capaces de realizar la retroalimentación negativa (Antoni y Dhabhar, 2019). Por último, la producción de anticuerpos también se ve afectada según la intensidad y la duración del estrés (Barreda, 2016).

2.2. Sistema inmunitario y depresión: la hipótesis inflamatoria de la depresión

En 1995 Maes planteó por primera vez lo que se conoce como hipótesis inflamatoria de la depresión. Maes explicaba la inmunidad celular y humoral y los marcadores inflamatorios observados en pacientes con depresión, ya que planteó que una sobreactivación del sistema inmunitario podría estar implicada en la patogénesis de la enfermedad. Según Maes, algunos pacientes con depresión sufren una respuesta inflamatoria, que denominó “la fase aguda”, en la que predominan proteínas inflamatorias o citocinas. Así, hipotetizó que el aumento de la producción de interleucinas proinflamatorias como la IL-6 y la IL-1 β en la depresión grave, podría constituir un fenómeno clave implícito en los diversos aspectos de la respuesta de fase inmunitaria y fase aguda, y que serían estas alteraciones las que podrían contribuir a la hiperactividad del eje HPA, a trastornos en el metabolismo de la serotonina y a los síntomas vegetativos de la depresión grave. Según el autor, los elevados niveles de estas citocinas proinflamatorias promueven la evolución y el mantenimiento de los síntomas depresivos y,

además, son el mecanismo principal mediante el cual el estrés afecta al desarrollo de la enfermedad (Maes, 1995).

Una reciente revisión realizada por Beurel et al., (2020), describe cómo varios meta-análisis (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Liu et al., 2012; Köhler et al., 2017) demuestran que citocinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda se incrementan en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), con un consenso bastante unánime de aumentos en IL-6, TNF y PCR en la sangre de pacientes con TDM en comparación con controles sanos (Maes et al., 2009; Miller et al., 2009; Stewart et al., 2009).

Las citocinas son capaces de interactuar en diversas áreas del cerebro como los ganglios basales, la corteza cingulada anterior o el hipocampo. Por ello, son capaces de influir en la mayoría de las zonas que participan en la regulación del estado de ánimo. Así, influyen en diversos mecanismos implicados en la fisiopatología de la depresión, como en los neurocircuitos que regulan la motivación, la actividad motora, el estado de ánimo, el arousal, la alarma y la función cognitiva. Las consecuencias conductuales de los efectos del sistema nervioso en el cerebro incluyen ansiedad, fatiga, retraso psicomotor, anorexia, disfunción cognitiva y deterioro del sueño; síntomas que se superponen con los que caracterizan a los trastornos neuropsiquiátricos, especialmente la depresión. Las vías que parecen ser especialmente importantes en los efectos del sistema inmunitario en el cerebro incluyen moléculas de señalización de citocinas, proteínas quinasas p38 activadas por mitógenos y factor nuclear kappa B (NF- κ B); indolamina 2,3 dioxigenasa y sus metabolitos, quinurenina, ácido quinolínico y ácido quinurénico; los neurotransmisores, serotonina, dopamina y glutamato; y neurocircuitos que involucran los ganglios basales y la corteza cingulada anterior. Una serie de factores de vulnerabilidad, como el envejecimiento y la obesidad, así como el estrés crónico, también parecen interactuar con las señales inmunológicas al cerebro para exacerbar las contribuciones inmunológicas a la enfermedad neuropsiquiátrica (Capuron y Miller, 2011).

Por todo ello, la inflamación es probablemente un modificador crítico de la enfermedad, promoviendo la susceptibilidad a padecerla (Beurel et al., 2020). En este proceso, el estrés y su asociación con la activación mediada por células del sistema inmunitario y el desarrollo de la inflamación tienen un papel fundamental (Kobrosly y van Wijngaarden, 2010), ya que se ha demostrado que la producción excesiva de citocinas conduce a comportamientos depresivos, en

parte, debido a la interrupción de la producción del factor de crecimiento y la neurogénesis (Capuron y Miller, 2011).

2.3. Estrés, depresión y dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica mediada por el sistema inmune, en la que los factores psicológicos como el estrés, la ansiedad y la depresión influyen desde diferentes vías (Salamanca y Hewitt, 2011). La relación epidemiológica entre las enfermedades psiquiátricas y autoinmunes ha sido estudiada durante casi un siglo (Nissen y Spencer, 1936), y hoy en día existen numerosas evidencias que relacionan las enfermedades inflamatorias autoinmunes con una mayor prevalencia a la depresión (Dantzer et al., 2008). Como ya hemos visto, la inflamación promueve una mayor susceptibilidad a la depresión (Beurel et al., 2020), la cual está relacionada con el estrés crónico y su alteración en los procesos inflamatorios. El estrés, además de tener un rol importante en el desarrollo de los trastornos depresivos (Camps et al., 2006), parece estar relacionado con los cambios inmunológicos que padecen los pacientes con dermatitis atópica (Buske-Kirschbaum et al., 2002b).

Como ya hemos mencionado, el estrés puede inducir o exacerbar la dermatitis atópica (Mitschenko et al., 2008). Utilizando una técnica diaria para evaluar el estado emocional y la severidad de los síntomas de la DA, King y Wilson (1991) demostraron que hay una relación significativa entre el estrés interpersonal y el estado de la piel al día siguiente. Otros estudios sugieren que el estrés emocional diario, como los problemas relacionados con la DA, la estructura familiar rígida o la comunicación negativa con personas significativas, podría predecir la gravedad de los síntomas en niños y adultos con DA, respectivamente (Gil et al., 1987; Ehlers et al., 1994). Además, se ha descubierto que además de que el nivel de estrés está asociado significativamente con el riesgo de dermatitis atópica, el grado de estrés se correlaciona positivamente con la probabilidad de ser diagnosticado con esta afección y el aumento de la gravedad (Kwon et al., 2013). Estudios recientes demuestran que cuanto más severa es la enfermedad, mayor estrés percibido muestran los pacientes (Misery et al., 2022).

Por otro lado, la dermatitis atópica tiene tendencia a causar estrés y provoca también un estado de ánimo negativo. Los pacientes con DA muestran niveles elevados de ansiedad, excitabilidad y depresión, problemas para lidiar con el enojo y la hostilidad, y un manejo inadecuado del estrés (Antuña et al., 2002; Scheich et al., 1993). Los pacientes con dermatitis atópica tienen varios factores estresantes asociados a la enfermedad, algunos de los cuales

incluyen malestar físico debido a la picazón y alteración de la apariencia debido a los brotes. Se ha demostrado que estos factores estresantes afectan psicosocialmente a los pacientes al alterar los patrones de sueño, disminuir la autoestima e interferir en las relaciones interpersonales (Barilla et al., 2017). Es por eso que la relación positiva entre estrés psicosocial y afección cutánea es difícil de interpretar. Por un lado, esta relación positiva podría interpretarse como que la enfermedad puede provocar estrés en los pacientes, además de empeorar su estado anímico. Por otro lado, el estrés podría exacerbar los síntomas de la DA como resultado de alteraciones fisiológicas (Buske-Kirschbaum et al., 1997). Así, la excitabilidad y la excitación del sistema nervioso central por una perturbación emocional podría intensificar las respuestas vasomotora y de sudoración de la piel, y conducir a la diada prurito-rascado (Whitlock, 1976), empeorando el brote. En cuanto al estado de ánimo, en un reciente experimento realizado con ratones (Yeom et al., 2020), analizaron cómo la dermatitis atópica modula el estado de ánimo negativo. Para ello, inyectaron 1.65 μg de etanol MC903, lo cual genera unos síntomas parecidos a los de la DA (problemas en la piel, picores...). Así demostraron que estos ratones, además de mostrar comportamientos parecidos a los de la ansiedad y la depresión (no salían, no se movían mucho, permanecían en las esquinas de la jaula...), generó cambios relacionados con la neuroplasticidad en los circuitos de recompensa (particularmente en el cuerpo estriado). Estos cambios, a su vez, favorecen el desarrollo de conductas tipo-ansioso y tipo-depresivas, como la anhedonia tras la activación del núcleo accumbens (Muschamp et al., 2011).

Aun así, los mecanismos fisiológicos que median la relación del estrés con la dermatitis atópica no se conocen al completo. La investigación en este tema se centra en estudios neuroinmunológicos, psicoendocrinológicos y en el examen de la integridad y función de la barrera cutánea bajo estrés (Mitschenko et al., 2008).

El estrés emocional precipita los síntomas de la enfermedad debido al inadecuado funcionamiento de las células en el sistema inmune (Buske-Kirschbaum et al., 2002b). Los pacientes atópicos con dificultades emocionales desarrollan un círculo vicioso de ansiedad y síntomas clínicos. Esta situación psicológica genera respuestas de tipo TH2, a causa de una disregulación del sistema neuroinmune, la cual empeora los síntomas (Salamanca y Hewitt, 2011). Entre las anormalidades inmunoregulatoras que parecen estar involucradas en la atopía, destacan la hipersecreción de inmunoglobulina E (IgE), el aumento de los niveles de citocinas inflamatorias TH2 y la eosinofilia (Leung, 2013). En cuanto a la respuesta neuroinmune,

teniendo en cuenta el importante rol inmunoregulator del eje HPA, una hiporrespuesta del eje HPA al estrés, que conlleva una menor secreción de cortisol, parece ser uno de los mecanismos psicobiológicos relacionados con la agravación de la enfermedad inducida por el estrés (Buske-Kirschbaum et al., 2002a).

Una respuesta alterada del eje HPA frente al estrés, concretamente una reactividad reducida, estaría relacionada con la DA (Buske-Kirschbaum et al., 2002a). Así, se ha encontrado que niños que sufren DA tienen unos niveles de cortisol significativamente reducidos, lo que sugiere que la respuesta adrenocortical al estrés está debilitada en niños atópicos. Así, una reducción de los niveles de cortisol frente a una situación estresante, podría representar una característica biológica de la DA que podría afectar en los procesos inflamatorios de la enfermedad, concretamente, en la exacerbación de los síntomas inducidos por el estrés (Buske-Kirschbaum et al., 1997). Considerando el papel inmunorregulator del eje HPA y del sistema nervioso adrenomedular (SAM), especialmente en condiciones estresantes, una respuesta anormal de estos sistemas neuroendocrinos puede aumentar la susceptibilidad a la inflamación (Buske-Kirschbaum et al., 2002a). Estudios realizados con ratas respaldan esta idea, sugiriendo que la respuesta atenuada del eje HPA podría estar asociada a una mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias (Sternberg et al., 1992).

Además, se ha demostrado que los pacientes con DA muestran una producción reducida de hormona adrenocorticotropa (ACTH), además de cortisol (Buske-Kirschbaum et al., 1997; Lin et al., 2017). Aun así, los mecanismos encargados de las irregularidades del eje HPA en la DA todavía no se entienden del todo. En primer lugar, una reactividad alterada del eje HPA en los recién nacidos con disposición atópica sugiere que los factores hereditarios son potencialmente relevantes (Buske-Kirschbaum et al., 2004). En segundo lugar, el aumento de los niveles de citocinas inflamatorias en la DA podría alterar la actividad del eje HPA, ya que las citocinas son potentes moduladores de este eje, y la secreción crónica de citocinas inflamatorias puede inducir la hipofunción del mismo (Morris et al., 2017). En tercer lugar, el estrés crónico, especialmente en los primeros años de vida, puede causar alteraciones a largo plazo en la capacidad de respuesta del eje HPA, incluyendo una hiporrespuesta del mismo al estrés (van Bodegom et al., 2017; Buske-Kirschbaum et al., 2019). La disfunción del eje HPA ha sido observada en los pacientes con DA mediante la disminución de los niveles de glucocorticoides en la respuesta al estrés. Paradójicamente, el estrés crónico que sufren los enfermos de DA a causa de la misma enfermedad, genera una exposición persistente a elevados

niveles de glucocorticoides. Esta situación, crea las irregularidades en el eje HPA. Además, el estrés crónico altera la barrera cutánea y la inflamación mediante la liberación de cortisol (Lin et al., 2017; Mitschenko et al., 2008). En conclusión, un eje HPA alterado puede facilitar y/o consolidar las aberraciones inmunológicas y, por tanto, puede aumentar el riesgo de sensibilización alérgica, así como la exacerbación y cronificación de la sintomatología de la DA (Lin et al., 2017; Buske-Kirschbaum et al., 2019).

Sin embargo, a pesar de un eje HPA debilitado, los receptores de glucocorticoides y sus funciones podrían estar implicados en los efectos neuroinmunes inducidos por el estrés en la inflamación de la piel (Suárez et al., 2012). Dado que los leucocitos periféricos de los pacientes con DA muestran una regulación al alza de los receptores de glucocorticoides, se refuerza la idea de que esta regulación se ha dado de manera compensatoria en la DA frente a acción reducida del cortisol en estos pacientes (Rupprecht et al., 1991). Además, las respuestas de las células a los aumentos de cortisol inducidos por el estrés pueden acentuar el cambio de la respuesta inmunitaria de TH1 a TH2 (Suárez et al., 2012). Esta regulación al alza, podría convertir a los pacientes con DA más sensibles a los aumentos de cortisol inducidos por el estrés. Por lo tanto, los cambios del eje HPA en la DA hacen que el individuo sea aún más susceptible a desarrollar una respuesta desequilibrada al estrés crónico (Liezmann et al., 2011).

Por otro lado, la hipersecreción de inmunoglobulina E (IgE) contribuye al desarrollo de síntomas de dermatitis atópica (Leung, 1991). Se ha demostrado que los pacientes con DA además de tener niveles basales elevados de IgE, presentan un aumento aún mayor de IgE 24h después de la exposición a un estresor (Buske-Kirschbaum et al., 2002b). Diferentes estudios muestran que los niveles de IgE de los participantes disminuyen tras ser expuestos al estrés, pero esto no pasa en pacientes atópicos. (Loureiro y Wada, 1993; Buske-Kirschbaum et al., 2002b). La hipersecreción de IgE en pacientes con dermatitis atópica se debe a una activación de las células B que la producen. Esto sugiere una alteración de la sensibilidad de las células B productoras de IgE a los glucocorticoides en pacientes con DA (Buske-Kirschbaum et al., 2002b). Este mismo estudio, encontró un nivel significativamente elevado de eosinófilos en pacientes de DA tras la exposición a un estrés psicosocial agudo, que no fue encontrado en los sujetos controles. Esto puede tener una gran importancia clínica ya que los eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos, se considera que desempeñan un papel fundamental en la inflamación alérgica crónica y a menudo se ha descrito eosinofilia en pacientes con DA (Uehara et al., 1990). Por tanto, una sensibilidad elevada de éstas células inflamatorias al estrés, podría ser otra de las

explicaciones por la cual el estrés empeora la DA, aunque se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales sucede este fenómeno (Buske-Kirschbaum et al., 2002b).

En la dermatitis atópica hay un desequilibrio de la respuesta inmune hacia respuestas TH2 (inmunidad humoral) (Alegre de Miquel, 2011), cosa que también ocurre tras el estrés (González, 2006). Este predominio de citocinas tipo TH2 (interleucinas 4, 5 y 13) está relacionado con la hiperproducción de IgE, ya que esta pertenece a la inmunidad humoral (Salamanca y Hewitt, 2011). Las citocinas del grupo TH2 ayudan a estimular las células B para que activen la producción de IgE (Poulsen et al., 2007). En el estrés, el cortisol aumenta la actividad TH2 (Lin et al., 2017). Así, los episodios de estrés pueden aumentar la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad mediante la inducción de respuestas TH2 (von Hertzen, 2002).

El aumento de la respuesta TH2 también genera una superproducción de histamina (Elenkov, 2004). La histamina participa en el proceso inflamatorio y en la sensación de picor en la DA (Antuña et al., 2002). Esto es importante porque tras un estrés grave y mantenido, se liberan grandes cantidades de histamina. Esta afectará sobre las poblaciones de linfocitos TH2 y empeorará la dermatitis. Los lactantes con DA acentuada por el aumento permanente de factores liberadores de histamina, presentan frecuentemente un trastorno psiquiátrico. Así, el prurito se transforma en una verdadera enfermedad aparte de la misma dermatitis atópica (González, 2006).

Otros mediadores de la inflamación que aumentan tras el estrés crónico son la citocina proinflamatoria IL-6 (que participa en la respuesta TH2), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la PCR (Miller et al., 2019). Las células T de los pacientes con DA producen niveles significativos de IL-6 espontáneamente, lo que sugiere que la elevada producción de IL-6 por parte de estas células podría contribuir a la inflamación en la enfermedad (Toshitani et al., 1993). Otra citocina involucrada en la DA es la IL-4, que se expresa junto con la IL-13 en las lesiones agudas de la enfermedad (Tamari y Hirota, 2014). Estas dos citocinas también inducen la síntesis de IgE potenciando aún más la inflamación (Buske-Kirschbaum et al., 2002b). Casualmente, los glucocorticoides aumentan la producción de IL-4, IL-10 e IL-13 mediante el efecto directo en las células TH2 (Elenkov, 2004). Si hablamos de depresión, como ya se mencionaba anteriormente, varios autores demuestran el aumento de IL-6, TNF y PCR en pacientes con TDM (Maes et al., 2009; Miller et al., 2009; Stewart et al., 2009). Otros autores destacan también la relación entre la IL-6 y la PCR con una mayor incidencia de enfermedades

autoinmunes, además de la ya mencionada depresión. Puesto que las elevaciones de los niveles de IL-6 y PCR se han relacionado con una mayor incidencia de depresión y enfermedades autoinmunes (Maggio et al., 2006), se trata de una vía fisiológica plausible a través de la cual el estrés crónico puede conducir a una mala salud, tanto mental como dermatológica en este caso (Gouin et al., 2012).

Los pacientes con dermatitis atópica, a menudo mencionan una estrecha relación entre el *distress* emocional, el picor y el rascado (Suárez et al., 2012). Todos estos liberadores proinflamatorios, como las células TH2, la histamina, los eosinófilos y las citocinas proinflamatorias liberadas por mastocitos, aumentan el prurito (Sroka-Tomaszewska y Trzeciak, 2021). Los mastocitos, por ejemplo, que segregan sustancias encargadas de la inflamación y la irritación, desempeñan un papel clave en el desarrollo de la reacción inflamatoria al estrés (Mitschenko et al., 2008). Activados por mediadores hormonales del estrés, los mastocitos de la piel expresan varios receptores de neuropéptidos o neurohormonas, incluidas la CRH, y demás moléculas mediadoras de inflamación. Por tanto, el estrés aumentará el prurito, ya que aumenta los niveles de estos liberadores. Cuando los pacientes sienten picazón intensa, especialmente en el contexto de estrés, tienen dificultades para abstenerse de rascarse, lo que posteriormente empeora su dermatitis y genera más picazón. Esto contribuye a un ciclo de picazón y rascado que perpetúa un estado de ansiedad elevada, llevando a una disminución de la calidad de vida que podría provocar una mayor susceptibilidad a trastornos depresivos o ansiosos (Suárez et al., 2012).

3. CONCLUSIONES

Como hemos visto en el presente trabajo, el estrés y la dermatitis atópica están estrechamente relacionados. Esta relación es bidireccional ya que no solo el estrés contribuye en el empeoramiento de la enfermedad si no que la misma enfermedad y sus tratamientos puede provocar estrés en los pacientes. Las lesiones físicas pueden generar malestar, estigmatización y una percepción social negativa de uno mismo (Ograczyk et al., 2012).

Resumiendo, el mecanismo mediante el cual el estrés induce la exacerbación de la DA es multifactorial e involucra varias vías y mediadores inflamatorios. Entre otros, destacan; un cambio a células T colaboradoras de tipo TH2, una respuesta alterada a estímulos estresantes por el eje HPA, una alteración del perfil de citocinas y una disfunción adicional de la función

de la barrera de la piel (Barilla et al., 2017). Por tanto, numerosos cambios del sistema inmunitario contribuyen a la exacerbación inducida por el estrés, potenciando la inflamación y el prurito. Considerando la estrecha relación entre el estrés y la depresión (Camps et al., 2006), y teniendo en cuenta que la inflamación aumenta las posibilidades de desarrollar una depresión (Beurel et al., 2020), los pacientes con dermatitis atópica se convierten en sujetos altamente susceptibles a sufrir un trastorno depresivo (Dantzer et al., 2008; Beurel et al., 2020).

El principal tratamiento empleado hasta ahora para la dermatitis atópica es la aplicación de corticosteroides tópicos. Estos medicamentos, reducen la inflamación, el prurito, el rascado y la irritación cutánea de forma rápida, por lo que son considerados el tratamiento más eficaz para la dermatitis atópica (Sendagorta y de Lucas, 2009). Aun así, las revisiones recientes no recomiendan la utilización de estos medicamentos a largo plazo debido a sus negativos efectos secundarios (Lee et al., 2021), como la atrofia de la piel o la exacerbación de infecciones de la piel. En tratamientos prolongados, los corticoides pueden incluso provocar la supresión del eje hipotálamo-suprarrenal (Sendagorta y de Lucas, 2009). Por ello, los expertos recomiendan utilizarlos solo en los casos más graves o en momentos puntuales (Drucker et al., 2018). A pesar de sus claros efectos negativos, los corticoides tópicos se convierten en la única solución para los enfermos crónicos graves.

Es posible argumentar que la disminución de la respuesta del eje HPA en los pacientes con DA se da a consecuencia del tratamiento con esteroides (Buske-Kirschbaum et al., 2002a). De hecho, un tratamiento prolongado con esteroides inhalados u orales puede dar lugar a la respuesta del eje HPA minimizada (Clark y Lipworth, 1997). Por lo tanto, el tratamiento mediante glucocorticoides provoca una supresión de este eje, y dicha supresión da lugar a una reducción de la respuesta de cortisol que a su vez puede provocar una respuesta al estrés deteriorada (Rensen et al., 2017). Es así como, paradójicamente, nos encontraríamos ante un círculo vicioso en el que los glucocorticoides tópicos provocarían una respuesta al estrés anormal, y el mismo estrés aumentaría la gravedad de la enfermedad; la cual se trataría mediante más corticoides. Así, los corticoides juegan un papel muy importante en la dermatitis atópica, dado que, a pesar de participar en la exacerbación de la enfermedad inducida por el estrés, son el principal tratamiento para sus síntomas.

Teniendo en cuenta la controversia de los corticoides, a medida que se avanza en el conocimiento de la patogenia de la DA, nuevos tratamientos han sido propuestos recientemente.

Entre ellos destaca dupilumab, que fue aprobado en 2017 para el tratamiento de la DA moderada y severa en adultos no controlados con medicamentos tópicos. Se trata de un anticuerpo IgG4 monoclonal totalmente humano que se dirige hacia a la subunidad alfa del receptor de IL-4 y previene la señalización de IL-4 e IL-13, citocinas inflamatorias de tipo TH2 conocidas como importantes impulsoras de enfermedades atópicas. Por ello, este fármaco se convirtió en el primer agente biológico aprobado para la trata de la DA (Thibodeaux et al., 2019). Otros, como el abrocitinib, actúan también contra las citocinas mediadas por la reacción TH2. Aun así, estos medicamentos mantienen algunos de los efectos adversos (Alegre de Miquel, 2011). Además, el uso de dupilumab ha sido aprobado recientemente en España (Ministerio de Sanidad y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020), por lo que su utilización aún no está normalizada entre los profesionales del país.

Un estudio muy reciente sobre nuevos tratamientos para la DA realizado por Kim et al. en 2022, se centra en el estrés oxidativo, ya que un alto estrés oxidativo derivado de especies reactivas de oxígeno (ROS) se ha visto implicado en la patogénesis de DA (Okayama, 2005). En el estudio, utilizaron un parche de hidrogel terapéutico que suprime el alto estrés oxidativo generado en las lesiones de DA. El hidrogel conduce a la disminución de ROS, por lo que los ratones del estudio mostraron mejores resultados terapéuticos, incluyendo una disminución del grosor epidérmico y de los niveles de biomarcadores inmunológicos asociados a la DA.

Como vemos, a pesar de su evidente relación con factores psicológicos, los tratamientos de la DA se centran exclusivamente en el ámbito de la medicina. Los pocos estudios realizados respecto a la intervención psicológica, destacan los beneficios de la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de pacientes con DA (Wittkowski y Richards, 2007). Las mejoras indicaron reducciones de la ansiedad, la depresión y la estigmatización, creencias y mejoras en la calidad de vida. Además de reducir el estrés, se ha visto que la psicoterapia puede reducir conductas de evitación y controlar el prurito (Ridao i Redondo, 2012).

Todas estas evidencias muestran la necesidad de la terapia para complementar el tratamiento de la DA y para mejorar el funcionamiento psicológico de estas personas susceptibles a trastornos depresivos (Salamanca y Hewitt, 2011). A pesar de que el estrés no es el único factor causal de la enfermedad, incrementa el riesgo de que el organismo contraiga DA o acelere el proceso patológico (Antuña et al., 2002). Por ello, la ayuda psicológica debería considerarse un recurso primario en el tratamiento de esta enfermedad, complementando el

tratamiento médico. Se sugiere la necesidad de que un grupo multidisciplinar que incluya a dermatólogos, psiquiatras y psicólogos, trabaje para desarrollar un tratamiento y unos cuidados de alta calidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los conocimientos acerca de los factores psicológicos que participan en el empeoramiento y el desarrollo de la enfermedad son escasos, por lo que futuras investigaciones deberían centrarse en los aspectos psicológicos de la dermatitis atópica para poder así desarrollar el tratamiento más completo para estas personas.

En conclusión, la dermatitis atópica es una enfermedad dermatológica inflamatoria de carácter crónico, con influencia de factores psicológicos. El estrés, además de inducir el empeoramiento de la enfermedad, es sufrido por sus pacientes a consecuencia de la misma. Las personas que sufren DA, sufren estigmatización, tienen una imagen corporal de sí mismos negativa, suelen caracterizarse por una personalidad ansiosa y tienen mayor probabilidad de sufrir un trastorno depresivo, entre otras cosas. A todos estos factores se le suman los mismos síntomas de la enfermedad, como el prurito, provocando que los pacientes tengan un nivel de calidad de vida muy desfavorable. Por todas estas razones, la ayuda psicológica se convierte en una extrema necesidad para estas personas, bien sea para aprender a manejar el estrés que la misma enfermedad les provoca o bien para prevenir futuras alteraciones en su funcionamiento psicológico. Por ello, se sugiere que el apoyo psicológico se implemente en el tratamiento de esta enfermedad, especialmente en fases tempranas como la adolescencia en la que los pacientes son especialmente vulnerables a sufrir malestar respecto a su imagen física. Además, un estudio más profundo acerca de los corticoides y su efecto en el eje HPA, y en consecuencia en el estrés, debería realizarse, dadas las consecuencias negativas que estos podrían generar en la salud mental de los pacientes de DA.

En resumen, los factores psicológicos como el estrés son de gran importancia en la dermatitis atópica. Además, las disfunciones del sistema inmunitario propias de la enfermedad junto con la vulnerabilidad psicológica de estos pacientes, se convierten en factores predisponentes para desarrollar un trastorno depresivo. Por ello, se destaca la intervención psicológica como posible tratamiento para mejorar la enfermedad y, por tanto, la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica.

REFERENCIAS

- Alegre De Miquel, V. (2011). *Dermatitis atópica*. <http://www.uv.es/derma>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *American Psychiatric Association*.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychological Association. (2013). *Comprendiendo el estrés crónico*.
<https://www.apa.org/topics/stress/estres-cronico>
- American Psychological Association. (2017). *Superando la depresión*.
<http://www.apa.org/topics/depression/trastornos-depresivos>
- Antoni, M. H. y Dhabhar, F. S. (2019). The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*, 125(9), 1417–1431. <https://doi.org/10.1002/cncr.31943>
- Antuña Bernardó, S., García-Vega, E., y González Menéndez, A. (2002). Aspectos psicológicos de los enfermos con dermatitis atópica: una revisión. *Clínica y Salud*, 13(3), 285-306.
- Barilla, S., Felix, K., y Jorizzo, J. L. (2017). Stressors in Atopic Dermatitis. *Management of Atopic Dermatitis: Methods and Challenges*, 1027, 71-77. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_7
- Barreda, A. (2016). Respuesta fisiológica al estrés. En Fernández-Tresguerres J.A., Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali D.P., Escriche E, Gil-Loyzaga P.E., Juliá V, & Teruel F, Pardo M, & Menéndez J (Ed.), *Fisiología humana*, 4e. McGraw Hill.
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134371650>
- Beurel, E., Toups, M., y Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Brites, D. y Fernandes, A. (2015). Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(12), 476. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00476>
- Bogaert García, H. (2012). La depresión: etiología y tratamiento. *Ciencia y sociedad*.
- Boothe, W.D., Tarbox, J. A., y Tarbox, M. B. (2017). Atopic dermatitis: pathophysiology. *Management of atopic dermatitis*, 21-37.
- Buske-Kirschbaum, A., Fischbach, S., Rauh, W., Hanker, J., y Hellhammer, D. (2004). Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology*, 29(6), 705–711.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00100-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00100-8)
- Buske-Kirschbaum, A., Geiben, A., Höllig, H., Morschhäuser, E., y Hellhammer, D. (2002a). Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(9), 4245–4251.
<https://doi.org/10.1210/jc.2001-010872>
- Buske-Kirschbaum, A., Gierens, A., Höllig, H., y Hellhammer, D. H. (2002b). Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *Journal of Neuroimmunology*, 129(1–2), 161–167.
[https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00168-6](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00168-6)
- Buske-Kirschbaum, A., Jobst, S., Wustmans, A., Kirschbaum, C., Rauh, W., & Hellhammer, D. (1997). Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. *Psychosomatic medicine*, 59(4), 419–426.
<https://doi.org/10.1097/00006842-199707000-00012>

- Buske-Kirschbaum, A., Trikojat, K., Tesch, F., Schmitt, J., Roessner, V., Luksch, H., Rösen-Wolff, A., y Plessow, F. (2019). Altered hypothalamus-pituitary-adrenal axis function: A relevant factor in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder? *Psychoneuroendocrinology*, *105*, 178–186.
<https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2018.12.005>
- Camps, C., Sánchez, P. T., y Sirera, R. (2006). Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*, *3*(1), 35 - 48.
<https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0606130035A>
- Capuron, L. and Miller, A.H. (2011) Immune System to Brain Signaling: Neuropharmacological Implications. *Pharmacology & Therapeutics*, *130*, 226-238.
- Clark, S. M., Michael, K. C., Keegan, A. D., y Tonelli, L. H. (2013). Basic Principles in Immunology: Relevance for Studies in Psychoneuroimmunology. *The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology*, 1-23.
- Clark, D. J., y Lipworth, B. J. (1997). Evaluation of corticotropin releasing factor stimulation and basal markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. *Chest*, *112*(5), 1248-1252.
- Cowen, P. J., Sharp, T. y Lau, J. Y. (Eds.). (2014). *Behavioral neurobiology of depression and its treatment* (Vol. 14). Springer Science & Business Media.
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., y Kelley, K.W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *9*, 46–56
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., y Lanctôt, K.L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* *67*, 446–457.
- Drucker, A. M., Eyerich, K., de Bruin-Weller, M. S., Thyssen, J. P., Spuls, P. I., Irvine, A. D., Girolomoni, G., Dhar, S., Flohr, C., Murrell, D. F., Paller, A. S., y Guttman-Yassky, E. (2018). Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *The British journal of dermatology*, *178*(3), 768–775.
<https://doi.org/10.1111/bjd.15928>
- Dunn, A. J., Swiergiel, A. H. y Beaupaire, R. de. (2005). Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(4–5), 891–909. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.023>
- Ehlers, A., Osen, A., Wenninger, K., y Gieler, U. (1994). Atopic dermatitis and stress: Possible role of negative communication with significant others. *Int J Behav Med* *1*:107-121.
- Elenkov, I. J., y Chrousos, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *966*(1), 290–303.
- Elenkov, I. J. (2004). Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1024*(1), 138-146.
- García Hernández, M. J., Ruiz Doblado, S., y Caballero Andaluz, R. (2000). Psicodermatología: de la emoción a la lesión (III): Enfermedades dermatológicas con alta comorbilidad psiquiátrica. *Anales de Psiquiatría*, *16*(10), 393-400.
- Gil, K.M., Keefe, F.J., Sampson, H.A., McCaskill, C.C., Rodin, J., Y Crissen, J.E. (1987). The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children. *J Psychosom Res* *31*:673-684, 1987
- Grimal, F. y Taube, K. (2002). *Dermatología y psiquiatría: historias clínicas comentadas*. Madrid: Aula médica
- González de Gayoso, N., y López Khalek, R. (1993). Rol de las linfoquinas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Antibiot. infecc*, 8-11.
- González, B. (2006). Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neuroci*, *7*(1), 30-38.

- Gonzalez, M. E. (2022). Dermatitis atópica (Eccema). *Manual MSD versión para profesionales*. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/dermatitis/dermatitis-at%C3%B3pica-eccema>
- Gouin, J. P., Glaser, R., Malarkey, W. B., Beversdorf, D., y Kiecolt-Glaser, J. (2012). Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 31(2), 264–268. <https://doi.org/10.1037/a0025536>
- Howren, M.B., Lamkin, D.M., y Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171–186.
- Kim, Y. E., Choi, S. W., Kim, M. K., Nguyen, T. L., y Kim, J. (2022). Therapeutic Hydrogel Patch to Treat Atopic Dermatitis by Regulating Oxidative Stress. *Nano letters*, 22(5), 2038–2047. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c04899>
- King, R.M., y Wilson, G.V. (1991). Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J Psychosom* (35), 697-706, 1991
- Kobrosly, R., y van Wijngaarden E. (2010). Associations between immunologic, inflammatory, and oxidative stress markers with severity of depressive symptoms: An analysis of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurotoxicology*, 31, 126
- Köhler, C.A., Freitas, T.H., Maes, M., de Andrade, N.Q., Liu, C.S., Fernandes, B.S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., et al. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 135, 373–387.
- Kwon, J. A., Park, E.-C., Lee, M., Yoo, K.-B., y Park, S. (2013). Does stress increase the risk of atopic dermatitis in adolescents? Results of the Korea Youth Risk Behavior Web-Based Survey (KYRBWS-VI). *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi-org.ehu.idm.oclc.org/10.1371/journal.pone.0072507>
- Langgartner, D., Lowry, C. A. y Reber, S. O. (2019). Old Friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 471(2), 237-269. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2228-7>
- Lee, D. Y., Kim, E., y Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB reports*, 48(4), 209–216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
- Lee, J. H., Kim, J. E., Park, G. H., Bae, J. M., Byun, J. Y., Shin, M. K., Han, T. Y., Hong, S. P., Jang, Y. H., Kim, H. O., Na, C. H., Lew, B. L., Ahn, J., Park, C. O., Seo, Y. J., Lee, Y. W., Son, S. W., Choi, E. H., Park, Y. L., y Roh, J. Y. (2021). Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Annals of dermatology*, 33(6), 497–514. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.6.497>
- Leung D. Y. (1991). Immune mechanisms in atopic dermatitis and relevance to treatment. *Allergy proceedings: the official journal of regional and state allergy societies*, 12(5), 339–346. <https://doi.org/10.2500/108854191778879106>
- Leung, D. Y. (2013). New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*, 62(2), 151–161. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0564>
- Liezmann, C., Klapp, B., y Peters, E. M. (2011). Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermato-endocrinology*, 3(1), 37–40. <https://doi.org/10.4161/derm.3.1.14618>
- Lin, T. K., Zhong, L., y Santiago, J. L. (2017). Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2131. <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>

- Liu, Y., Ho, R.C.-M., y Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* 139, 230–239.
- Loureiro, I., y Wada, C. Y. (1993). Influence of stress on ige production. *Physiology & Behavior*, 53(2), 417-420. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90228-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90228-8)
- Maes, M. (1995). Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19(1), 11–38. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-M](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-M)
- Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., y Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab. Brain Dis.* 24, 27–53.
- Maggio, M., Guralnik, J. M., Longo, D. L., y Ferrucci, L. (2006). Interleukin-6 in aging and chronic disease: A magnificent pathway. *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences*, 61, 575–584. doi:61/6/575[pii]
- Miller, E. S., Apple, C. G., Kannan, K. B., Funk, Z. M., Plazas, J. M., Efron, P. A., y Mohr, A. M. (2019). Chronic stress induces persistent low-grade inflammation. *American Journal of Surgery*, 218(4), 677-683. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.006>
- Miller, A.H., Maletic, V., y Raison, C.L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 65, 732–741.
- Ministerio de Sanidad y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica* (N.º V2). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x51531>
- Misery, L., Chesnais, M., Merhand, S., Aubert, R., Bru, M. F., Legrand, C., Raynal, H., Taieb, C., y Richard, M. A. (2022). Perceived stress in four inflammatory skin diseases: an analysis of data taken from 7273 adult subjects with acne, atopic dermatitis, psoriasis or hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 10.1111/jdv.18016. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jdv.18016>
- Mitschenko, A. V., Lwow, A. N., Kupfer, J., Niemeier, V., y Gieler, U. (2008). Atopic dermatitis and stress? How do emotions come into skin? *Hautarzt*, 59(4), 314-318. <https://doi.org/10.1007/s00105-008-1525-z>
- Morris, G., Anderson, G., y Maes, M. (2017). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways. *Molecular neurobiology*, 54(9), 6806–6819. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0170-2>
- Muschamp, J.W., Van't Veer, A., Parsegian, A., Gallo, M.S., Chen, M., Neve, R.L., et al., (2011). Activation of CREB in the nucleus accumbens shell produces anhedonia and resistance to extinction of fear in rats. *J. Neurosci.* 31, 3095–3103.
- Nissen, H. A., y Spencer, K. A. (1936). The psychogenic problem (endocrinal and metabolic) in chronic arthritis. *New England Journal of Medicine*, 214(12), 576-581.
- Ograczyk, A., Malec, J., Miniszewska, J., y Zalewska-Janowska, A. (2012). Psychological aspects of atopic dermatitis and contact dermatitis: stress coping strategies and stigmatization. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 29(1), 14-18.

- Okayama, Y. (2005). Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 4(4), 517–519.
<https://doi.org/10.2174/1568010054526386>
- Palumbo, M.L., Canzobre, M.C., Pascuan, C.G., Ríos, H., Wald, M., y Genaro, A.M. (2010). Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: Correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure. *Journal of neuroimmunology*, 218(1-2), 12–20. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.11.005
- Pilnik, S. D. (2010). El concepto de alostasis: un paso más allá del estrés y la homeostasis / Allostasis: a step beyond stress and homeostasis. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires* (2004), 30(1): 7–12.
https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/6974_7-12-articulo-pilnik.pdf
- Pingitore, S. B. (1994). Dermatología y estrés. Estrés. *Revista de la Fundación Raquel Guedikian de Estudios sobre el Estrés*, 2(2), 24-32.
- Poulsen, L. K., y Hummelshoj, L. (2007). Triggers of IgE class switching and allergy development. *Annals of medicine*, 39(6), 440–456.
<https://doi.org/10.1080/07853890701449354>
- Rensen, N., Gemke, R. J., van Dalen, E. C., Rotteveel, J., y Kaspers, G. J. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD008727.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4>
- Ridao i Redondo, M. (2012). Dermatitis atópica. *Pediatr Integr*, 16, 213-221.
- Romagnani, S. (1999). *Dermatología Peruana* (Vol. 9). Valdivia L.
https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v09_sup1/interleuquinas.htm
- Romero Romero, E. E., Young, J., y Salado-Castillo, R. (2021). Fisiología del estrés y su integración al sistema nervioso y endocrino. *Revista Médico Científica*, 32(1), 61–70.
<https://doi.org/10.37416/rmc.v32i1.535>
- Rupprecht, M., Rupprecht, R., Kornhuber, J., Wodarz, N., Koch, H. U., Riederer, P., y Hornstein, O. P. (1991). Elevated glucocorticoid receptor concentrations before and after glucocorticoid therapy in peripheral mononuclear leukocytes of patients with atopic dermatitis. *Dermatology*, 183(2), 100-105.
- Salamanca Sanabria, A., y Hewitt Ramírez, N. (2011). Factores biológicos y psicológicos de la dermatitis atópica. [Biological and psychological factors of atopic dermatitis]. *Psychologia. Avances de la Disciplina*, 5(1), 47-58.
- Santos Muñoz, A. (2017). *Fisiopatología de la dermatitis atópica*. [Diapositivas]. Sap.
https://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/Dermatologia/Viernes%2028/SantosMu%C3%B1oz_Dermatitis%20atopica_Fisipatogenia.pdf
- Scheich, G., Florin, I., Rudolph, R., y Wilhelm, S. (1993). Personality characteristics and serum IgE level in patients with atopic dermatitis. *Journal of psychosomatic research*, 37(6), 637–642. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90058-n](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90058-n)
- Schleimer, R. P. (1993). An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45(1), 3–7. <https://doi.org/10.1007/BF01844196>
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*; 138: 32.
- Sendagorta Cudós, E., y de Lucas Laguna, R. (2009). Tratamiento de la dermatitis atópica. *Pediatría Atención Primaria*, 11(Supl. 15), 49-67.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000300004&lng=es&tlng=es

- Solano, L., y Velásquez, E. (2012). Efecto inmunomodulador del estrés psicológico. *Salus*, 16(1), 51-57.
- Sroka-Tomaszewska, J., y Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4130. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
- Sternberg, E. M., Glowa, J. R., Smith, M. A., Calogero, A. E., Listwak, S. J., Aksentijevich, S., Chrousos, G. P., Wilder, R. L., y Gold, P. W. (1992). Corticotropin releasing hormone related behavioral and neuroendocrine responses to stress in Lewis and Fischer rats. *Brain research*, 570(1-2), 54–60. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90563-o](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90563-o)
- Stewart, J.C., Rand, K.L., Muldoon, M.F., y Kamarck, T.W. (2009). A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. *Brain Behav. Immun.* 23, 936–944.
- Suárez, A. L., Feramisco, J. D., Koo, J., y Steinhoff, M. (2012). Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta dermato-venereologica*, 92(1), 7–15. <https://doi.org/10.2340/00015555-1188>
- Tamari, M., y Hirota, T. (2014). Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 41(3), 213–220. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12321>
- Thibodeaux, Q., Smith, M. P., Ly, K., Beck, K., Liao, W., y Bhutani, T. (2019). A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(9), 2129–2139. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>
- Thornton, L. M. y Andersen, B. L. (2006). Psychoneuroimmunology examined: The role of subjective stress. *Cellscience*, 2(4), 66–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633462> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2473865>
- Toshitani, A., Ansel, J. C., Chan, S. C., Li, S. H., y Hanifin, J. M. (1993). Increased interleukin 6 production by T cells derived from patients with atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*, 100(3), 299–304. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12469875>
- Uehara, M., Izukura, R., y Sawai, T. (1990). Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*, 15(4), 264–266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1990.tb02086.x>
- van Bodegom, M., Homberg, J. R., y Henckens, M. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>
- von Hertzen L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 109(6), 923–928. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.124776>
- Whitlock, R. A. (1976). Psychophysiological aspects of skin disease. Philadelphia: WB Saunders.
- Wittkowski, A., y Richards, H. L. (2007). How beneficial is cognitive behaviour therapy in the treatment of atopic dermatitis? A single-case study. *Psychology, health & medicine*, 12(4), 445–449. <https://doi.org/10.1080/13548500601109268>
- WHO. (2019). *Depression*. https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1
- Yeom, M., Ahn, S., Oh, J. Y., Kim, S. Y., Lee, H., Hahm, D. H., y Park, H. J. (2020). Atopic dermatitis induces anxiety- and depressive-like behaviors with concomitant neuronal adaptations in brain reward circuits in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 98, 9. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109818