

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**VITÍLIGO Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS
PSIQUIÁTRICOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Médico y Cirujano

Gustavo Adolfo Méndez Juárez
Cesia Adalgisa Velasco Castillo

Guatemala, octubre de 2020

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. GUSTAVO ADOLFO MÉNDEZ JUÁREZ 201210359 2289678050101
2. CESIA ADALGISA VELASCO CASTILLO 201219772 2681390590501

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

VITILIGO Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del año dos mil veinte.



"DID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. GUSTAVO ADOLFO MÉNDEZ JUÁREZ 201210359 2289678050101
2. CESIA ADALGISA VELASCO CASTILLO 201219772 2681390590501

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

VITILIGO Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Trabajo asesorado por la Dra. María Renée Gándara Ulloa y revisado por el Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo. Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

Guatemala, 13 de octubre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. GUSTAVO ADOLFO MÉNDEZ JUÁREZ
2. CESIA ADALGISA VELASCO CASTILLO



Cesia Velasco

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

VITILIGO Y SU RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

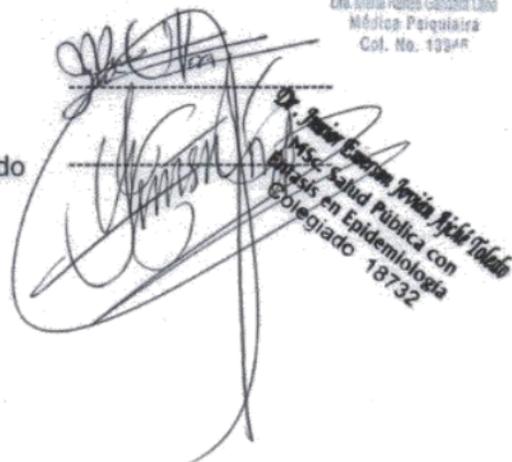
Asesora: Dra. María Renée Gándara Ulloa

Revisor: Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo

Reg. de personal

20150470

Dra. María Renée Gándara Ulloa
Médica Psiquiatra
Col. No. 1334R



Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo
MSc. Salud Pública con
Especialidad en Epidemiología
Colegiado 18732

DEDICATORIA

Se concluye una etapa más de esfuerzo y perseverancia, es de nuestro agrado dedicar esta monografía a nuestras raíces académicas, a la Universidad de San Carlos de Guatemala, que nos brindó esta oportunidad de crecer y guio durante este trayecto de convertirnos en profesionales, siendo uno de los mayores logros. Un camino largo, lleno de experiencias y el apoyo de docentes que colaboraron en parte de nuestra formación académica, siendo la educación la mejor arma con la que un ser humano construirá su camino hacia el éxito.

AGRADECIMIENTOS

- En primera instancia agradecemos a Dios por permitirnos llegar a este punto de la carrera.
- A nuestros padres, quienes nos brindaron la mejor herencia de la vida que es la educación y lecciones de vida.
- A nuestros hermanos por su amor y compañía siempre.
- A nuestra asesora Dra. María Renée Gándara por brindarnos la capacidad de recurrir a su conocimiento y atenciones.
- A nuestro revisor Dr. Junior Emersón Jovián Ajché Toledo, por guiarnos, apoyo y paciencia.



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

Esta monografía fue realizada como trabajo de graduación por dos estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, con el objetivo de caracterizar el vitíligo y su relación con los trastornos psiquiátricos.

Las alteraciones estéticas que causa el vitíligo han ocasionado en muchas personas dificultades tanto sociales como psicológicas. Como médicos en formación, surge la necesidad de realizar esta investigación y así poder abarcar la etiología, patogénesis y los avances más importantes sobre este trastorno dermatológico, así como las enfermedades psiquiátricas que se manifiestan como consecuencia y/o factor desencadenante de esta enfermedad dermatológica. Aunque el vitíligo no está catalogado como una enfermedad peligrosa, los efectos emocionales que puede causar en el paciente conllevan a episodios negativos para su calidad de vida. Existen varios avances en el estudio de su etiopatogenia y tratamiento, sin embargo, todo el proceso genera tiempo y aunque el paciente requiere una solución eficaz no siempre termina el tratamiento y recae.

Posterior a una búsqueda exhaustiva de fuentes bibliográficas y análisis, se divide este documento en 4 capítulos, cada uno origina bases importantes para su adecuada comprensión. Iniciando con toda la información sobre lo que refiere el vitíligo, entender de manera general la enfermedad, posterior estudiar acerca de los trastornos psiquiátricos que se ven involucrados durante la adaptación del individuo, todas las consecuencias en su diario vivir. Así también comprender el mecanismo fisiológico, bioquímico y todas las sustancias y sistemas que forman parte de esta patología. Por último, se complementa con un análisis, para realizar la comparación de estudios en los cuales se asocia la utilización de herramientas de investigación respecto a caracteres de ciertas poblaciones que son consideradas de mayor riesgo en el transcurso de esta enfermedad y sus implicaciones psiquiátricas. Lo cual engloba la importancia de que la dermatología y psiquiatría funcionen de manera interdisciplinaria para un diagnóstico adecuado y mejorar la evolución de estos pacientes.

Dra. María Renée Gándara Ulloa
Médico psiquiatra

ÍNDICE

| | |
|---|-------------|
| Introducción..... | i |
| Planteamiento del problema | v |
| Objetivos..... | viii |
| Metodología | x |
| Contenido temático | |
| Capítulo 1. Vitíligo | 1 |
| Capítulo 2. Trastornos psiquiátricos en el vitíligo..... | 18 |
| Capítulo 3. Neurotransmisores..... | 30 |
| Capítulo 4. Análisis | 45 |
| Conclusiones..... | 50 |
| Recomendaciones..... | 43 |
| Referencias bibliográficas | 45 |
| Anexos | 54 |

INTRODUCCIÓN

El vitíligo es una enfermedad dermatológica crónica y progresiva, aparece debido a la hipopigmentación de la piel y mucosas, es caracterizado por la aparición de una o más lesiones des pigmentadas debido a una alteración en el comportamiento de los melanocitos. La razón de esta destrucción melanocítica sigue en estudio, sin embargo, entre los mecanismos patógenos se incluyen genética, neurológicos, bioquímicos, virales y de tipo autoinmune. Este último ha sido el mecanismo más estudiado en la actualidad y como base terapéutica. ¹

Este trastorno dermatológico de pigmentación es el más común, afectando aproximadamente a un 1-2% de la población mundial. Se ha demostrado mediante avances en estudios que los melanocitos están alterados o ausentes en las lesiones de despigmentación. Los estudios epidemiológicos han demostrado la predisposición genética en familiares de primer grado, así como la relación con trastornos autoinmunes como enfermedad tiroidea autoinmune, artritis reumatoide, diabetes mellitus autoinmune, entre otras. ²

Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollaron la enfermedad en una edad temprana. Clínicamente los síntomas inician antes de los 20 años en el 50% de los casos, mientras que en aproximadamente un 25% antes de los 14 años. En la actualidad varios estudios incluyen las manifestaciones de sentimientos de estigma como obsesión, depresión, ansiedad y emociones melancólicas. ¹

Ambos sexos se ven afectados, y no hay evidencia sobre diferencias entre tasas de ocurrencia según tipo de piel o raza. El vitíligo es clasificado como segmentario y no segmentario, siendo el más común el no segmentario. Ambos tienen un inicio focal con un área (<15 cm²). Una buena historia clínica en pacientes que presentan despigmentación irregular y un examen físico acompañado de la evaluación con la lámpara de Wood, son aspectos básicos para el diagnóstico oportuno y temprano. ³

Estos pacientes deben de tener una adecuada entrevista médica en el primer contacto en la consulta, cuestionando principalmente si existen antecedentes familiares de vitíligo, sobre todo la importancia de antecedentes médicos o familiares de enfermedad de tiroides o autoinmunitarias, las cuales según evidencias en varios estudios se encuentran relacionados al vitíligo. ³

En los estudios sobre tratamiento en pacientes ya tratados, logrando una repigmentación en aproximadamente más del 50% y en algunos más del 75%, entre estas terapias comúnmente utilizadas respaldadas por datos de ensayos que incluyen luz ultravioleta y agentes tópicos como corticoesteroides. La participación de un psiquiatra en pacientes que no tienen éxito con estas terapias podría ser de gran ayuda en especial para afrontar el diagnóstico y la gravedad de las lesiones. ³

La elección del tratamiento adecuado sigue siendo un desafío dermatológico, uno de los pasos importantes durante esta elección es reconocer que no es simplemente una enfermedad cosmética y que depende de varios factores para elegir el tratamiento de elección, entre los cuales influye el subtipo de enfermedad, la extensión de la lesión, distribución, así como la edad del paciente, el foto tipo, parte importante evaluar la calidad de vida del paciente, la actitud que presenta ante la enfermedad y evaluar la motivación que presenta para dar inicio al tratamiento. ⁴

El efecto psicosocial del vitíligo es importante y debe ser reconocido, ya que la piel juega un papel importante en la interacción del ser humano. Este tipo de trastornos visibles puede ser una limitante para la interacción social del individuo. Desde la antigüedad este trastorno de pigmentación fue agredido por culturas, creando estigmatización en hombres y mujeres, impidiendo que llevaran una vida normal ante la sociedad, estos pacientes a menudo presentan problemas psicológicos que provocan impacto en su vida, dando inicio a nuevos trastornos mentales que pueden dañar su autoestima y provocar aislamiento social. ⁴

Varios estudios han encontrado que este tipo de trastornos se vuelven cada vez más comunes, incluyendo depresión, ansiedad y estrés, todo bajo el efecto de la considerable carga relacionada con la manifestación dermatológica, visualizando un impacto negativo en aspectos interpersonales, vida sexual y laboral. ⁴

Este estrés psicosocial y comorbilidades psiquiátricas deben tenerse en cuenta al momento de iniciar el manejo en estos pacientes, de aquí conlleva la importancia de un equipo multidisciplinario para no dejar aspectos importantes que puedan ser desencadenantes y puedan empeorar la aparición de lesiones. ⁴

La enfermedad en un individuo es el resultado de múltiples factores, ya sea externos y otros propios del ser humano, así como factores psicosociales, el estrés, forma parte de uno de los problemas actuales en salud pública, y al igual que otros interactúan entre sí con

el sistema endocrino y el sistema inmunológico mediante condiciones que se movilizan desde la corteza cerebral, el sistema límbico, el tallo cerebral y el eje hipotálamo–hipófisis–suprarrenal, el sistema nervioso autónomo y por último los órganos linfáticos.⁵

La psiconeuroinmunología, se encarga del estudio de esta interacción y respuesta de las funciones mentales con los sistemas principales que mantienen el equilibrio del organismo, el sistema nervioso, endocrino e inmune. Toda esta comunicación libera respuestas que se traducen en la producción de hormonas, neurotransmisores y otras sustancias importantes; de esta manera el organismo responde a factores psicosociales activando al sistema nervioso central (SNC) y así iniciar esta respuesta inmune.⁵

Aquí realza la importancia de poder estudiar sobre trastornos en la piel y las emociones, poder ofrecer direcciones para futuras investigaciones; la conexión entre la mente y la piel tiene enlaces profundos y es el punto de clave de la psicodermatología, en la actualidad existen estudios que han tratado de establecer relación entre los trastornos psiquiátricos y los trastornos de la piel. Algunos investigadores han encontrado que los pacientes que presentan una enfermedad dermatológica de base presentan altas tasas de trastorno depresivo, estrés, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, requiriendo tratamiento con ansiolíticos y medicamentos antidepresivos.⁶

Por lo tanto, la intención de este estudio es determinar la relación entre el vitíligo y los trastornos psiquiátricos, siendo la ansiedad y la depresión las patologías psiquiátricas más estudiadas y con mayor asociación; si bien los índices de trastornos mentales son altos en la población en general, se realizará la búsqueda de este impacto en pacientes con una alteración dermatológica como lo es el vitíligo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El vitíligo es un trastorno adquirido de la piel, caracterizado clínicamente con el inicio progresivo de máculas en la piel, principalmente esta aparición se manifiesta en cara, extremidades y región genital. Siendo precedida por un origen multifactorial en el que se incluyen una interacción entre genética, emociones e inmunidad. Mediante diversos estudios, en la edad pediátrica se ha evidenciado cierta relación entre acontecimientos emocionales con la evolución de la enfermedad. Con esto se confirma que las consecuencias posteriores pueden repercutir en un desequilibrio psicológico. Los nuevos estudios sobre la patogenia del vitíligo han permitido plantear tratamientos que hasta la fecha no resultan como la cura definitiva. ⁷

Dentro de su etiología, poco investigada, han sido implicados factores tales como exposición solar, eventos traumáticos, estrés, infecciones, trastornos neurológicos, disfunciones en el receptor de melatonina, enfermedades endocrinas, neoplasias y trastornos en la migración de los de los melanocitos, dentro de los avances han sido incluidas tres hipótesis: la neural, la bioquímica, y la autoinmune. ⁸

Diversos mecanismos influyen en la respuesta de nervios periféricos y nuestro sistema inmune, de esta manera en la actualidad se ha logrado comprender su función sobre la piel y algunos de sus aspectos fisiopatológicos. Es aquí donde nos damos cuenta la importancia del papel mente-cuerpo, para lo que la respuesta al estrés a través de los neuromoduladores y el eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal podría responder muchas dudas sobre los fenómenos reflejados en la piel. En la actualidad se plantea que el estrés mental afecta la respuesta por parte del sistema inmunitario, con la interrupción en los mecanismos protectores de los melanocitos, capaces de eliminar los productos tóxicos, favoreciendo acumulación de radicales libres y por ende la destrucción de melanocitos. Así en la práctica dermatológica se evidencian también cuadros de ansiedad y depresión en pacientes con vitíligo, muchos no diagnosticados. ⁹

Ya que es una enfermedad que no presenta evidencia de daño a otros órganos, sus alteraciones psicológicas han sido poco estudiadas. De acuerdo a lo anterior, se han presentado porcentajes de ansiedad, depresión y estados de estrés, los cuales provocan en el individuo cierto alejamiento social e imposibilidad de interrelacionarse de manera adecuada. ¹⁰

La carga que representa psicológicamente este trastorno dermatológico es considerada alta, particularmente si las lesiones se presentan en áreas más visibles, en un estudio se reportó que la mitad de los pacientes percibían la mirada de otras personas y eso ocasionaba aumentar su ansiedad, teniendo repercusiones en su seguridad y calidad de vida. Por lo tanto, la evaluación de estos pacientes en torno al impacto psicosocial es fundamental para el curso del tratamiento dermatológico y el éxito que pueda tener para una mejor recuperación. ^{11,12}

La relación entre la piel y el cerebro constituye un proceso en el cual influye el mecanismo de los mismos neurotransmisores y hormonas, por lo cual resulta de interés seguir abordando a la psicodermatología e incluir un estudio más completo en la detección de estos fenómenos, lo cual puede ser prevenible desde el momento en el que la persona asiste a consulta y se da el primer contacto médico-paciente. Estos trastornos psicocutáneos, se presentan cuando el estado de la piel es exacerbado por agentes causantes como depresión, estrés y ansiedad, secundarios a una enfermedad cutánea subyacente que dirige a una afectación cosmética. ^{13,14}

Resulta importante destacar que los factores mentales pueden desempeñar un papel esencial en el curso de ciertas enfermedades, desde factores ambientales hasta ciertas reacciones ante el estrés, por lo que se enfatiza en este estudio sobre ¿cuál es la relación del vitíligo y los trastornos psiquiátricos? ^{15,16}

OBJETIVOS

General:

Describir la relación entre el vitíligo y los trastornos psiquiátricos.

Específicos:

1. Describir el vitíligo y sus aspectos más relevantes.
2. Determinar los distintos trastornos psiquiátricos implicados en el vitíligo.
3. Exponer los mecanismos psiconeuroinmunológicos del vitíligo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para describir la relación entre el vitíligo y los trastornos psiquiátricos, aspectos más relevantes y los mecanismos psiconeuroinmunológicos implicados, se utilizó una monografía tipo de compilación.

Para el proceso de selección de estudios, se realizará una búsqueda bibliográfica independiente, los criterios para la selección de artículos para incluirlos serán a partir de título, textos completos, resúmenes, de carácter cuantitativo, y tipo explicativo, utilizando criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión que serán tomados en cuenta son: a) Estudios sobre pacientes con vitíligo y trastornos psiquiátricos. b) Se aplicarán todos los estudios que tengan relevancia investigativa. c) Referencias de los últimos 5 años. Como criterios de exclusión: a) Fuentes no confiables de información. b) Estudios que no presenten resultados significativos para el posterior análisis. Se incluyo bibliografía de más de 5 años si se consideraba relevante.

La búsqueda de bibliografía será en español e inglés en los motores de búsqueda: Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez" de la Facultad de Ciencias Médicas, Scielo, Hinari, Biblioteca virtual en Salud (BVS), PubMed, Biblioteca en salud en Guatemala, Medline, Google Scholar, Medigraphic. Se tomarán los últimos cinco años de publicación (también se incluyen estudios con antecedentes importantes para el desarrollo de la revisión, independientemente del año de su publicación). Se utilizará los descriptores: Vitíligo, trastornos psiquiátricos, estrés, depresión, ansiedad, neuropéptidos.

En el detalle de las referencias para el uso en los motores de búsqueda de términos y operadores lógicos serán: vitíligo y psiquiatría ("Vitíligo" OR "Depresión" OR "Ansiedad" OR "Psicodermatología" OR "Tratamiento"), ("Vitíligo" AND "Neuroinmunología" AND "Estrés" AND "Trastornos psiquiátricos" AND "Mortalidad psiquiátrica").

Para la recolección bibliográfica, se utilizaron fuentes de información primarias, secundarias y terciarias, tales como: artículos, revistas, publicaciones, estudios en inglés y español, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios multicéntricos, ensayos clínicos, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, literatura gris. Siendo revisados un aproximado de 200 estudios, de los cuales fueron utilizados 72.

Respecto al tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio: se incluyó 3 revisiones sistemáticas (nivel de evidencia 1), 7 estudios multicéntricos descriptivos transversales (nivel de evidencia 2), 4 estudios descriptivos trasversales prospectivos (nivel de evidencia 2), dos estudios descriptivos trasversales retrospectivos (nivel de evidencia 2), 1 encuesta (nivel de evidencia 5), 2 documentos de literatura gris y 13 revisiones bibliográficas. Se valoraron según los lineamientos del Centro de Medicina Basada en Evidencias de Oxford (CEBM, por sus siglas en inglés).

El reporte preciso de los artículos, descriptores y operadores lógicos están detallados en tablas en la sección de anexos. La monografía será elaborada por capítulos respondiendo a las incógnitas planteadas en las preguntas de investigación y se adjuntan matrices consolidativas del tipo de artículos que fueron utilizados, según el nivel de evidencia y el tipo de estudio.

CAPÍTULO 1. VITÍLIGO

SUMARIO

- Aspectos históricos
- Características clínicas
- Epidemiología
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

El vitíligo, una enfermedad adquirida de etiología desconocida, basada en teorías de origen genético y autoinmunitario, correspondiente a múltiples posibles factores causales junto a la aparición de lesiones blancas, con la disponibilidad de diferentes modalidades de tratamiento.

1.1 Aspectos históricos

El vitíligo, una enfermedad dermatológica pigmentaria, crónica, que tiene su inicio en el 2200 a. de C. De la cual se describió alrededor del año 1500 en el papiro de Ebers, como una alteración en la pigmentación que producía cambios en la coloración y consideraban debía ser tratada. Fue Hipócrates de Cos quien consideró que era primordial el tratamiento inicial de la enfermedad que iniciarlo al pasar los años ya que los resultados no eran satisfactorios.^{17,18}

Algunos piensan que la palabra vitíligo procede del latín *vituli*, por su similitud en el cuero cabelludo una alopecia areata. Otros autores creen que proviene de *vitellius*, interpretado como “piel brillante como la de los terneros”. Durante el siglo XX, el vitíligo fue asociado a alteraciones en los nervios periféricos, Entre los postulados realizados por Lerner, se encontró la destrucción melanocítica, ésta debido a la acumulación de toxinas, productos de la síntesis de melanina. Se creía entonces que estos pacientes por herencia presentaban un gen dañado, que ocasionaba el déficit de la enzima encargada de la eliminación de estos metabolitos tóxicos.¹⁷

Así, el vitíligo ha sido asociado con una coenzima, la 6-tetrahidrobiopterina (6BH4), importante en la regulación de en la fotosíntesis y transporte de electrones, también como un componente importante del sistema de pigmentación, lo que sugiere explicar los hallazgos en el de las máculas evaluadas utilizando la luz de Wood, mostrando áreas

amarillo-verde o azulado fluorescente, distinguiéndolas de otras patologías por hipomelanosis.¹⁷

Se relaciona con trastornos de tipo autoinmune, entre las que se asocian la tiroiditis autoinmune, alopecia areata, diabetes mellitus insulino-dependiente, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, y los síndromes poliendócrinos autoinmunes; lo que explica el uso de terapias utilizadas basadas en efectos inmunosupresores dando soporte a la teoría autoinmune.¹⁷

En la antigua India, en Egipto y África del Sur, la herboristería tuvo un papel importante en el manejo del vitíligo, utilizando la planta *Psolarea corylifolia* o Ammi majus o Bavachee, aplicándolas en las manchas blancas para luego exponerlas a la luz solar, sin embargo se descubrió que contenían psoralenos, luego de varias investigaciones surge un avance respecto a la fototerapia UVB, la cual fue descubierta en el año de 1997 por Westerhof y Nieuweboer-Krobotova, considerando que no mostraba efectos secundarios como el uso de psoralenos.¹⁷

Ha sido considerado el vitíligo, como una psicodermatosis despigmentante, que ha provocado en los pacientes estigmatización debido a su apariencia, ya que a pesar de los avances en los tratamientos aún no se ha podido erradicar en su totalidad la enfermedad, provocando así la incapacidad de quien la padece para interrelacionarse en el medio social, por miedo a ser rechazado, generando así alteraciones emocionales que pueden ser severas, tales como los trastornos de ansiedad, irritabilidad y depresión.¹⁸

1.2 ¿Qué es el vitíligo?

El vitíligo es considerado un trastorno dermatológico, perteneciente a un grupo de alteraciones pigmentarias que provocan la pérdida de pigmentación en áreas de la piel, esto secundario a cambios en el funcionamiento de los melanocitos en la producción de melanina. Sin embargo, algunos investigadores creen que en las lesiones aún es posible que los melanocitos sean funcionales, pero por los cambios que presentan no se logran identificar con los métodos que actualmente son utilizados.^{19,20}

Actualmente el origen aún no es concreto, existen investigaciones que proponen posibles teorías sobre su etiopatogenia, en las que ha sido asociado a una serie de posibles factores que intentan describir su herencia. Siendo uno de ellos principalmente de

componente familiar, de tipo autosómica dominante o recesiva, siendo así que un 20% de los pacientes tendrán un pariente cercano que tengan la enfermedad. ¹⁹

1.3 Características clínicas

Clínicamente da inicio con el apareamiento de máculas, que aumenta de manera gradual, de una a varias, siguiendo un patrón de distribución, iniciando en regiones exentas de folículos de las regiones acras de las extremidades y de la cara. Algunos pacientes muestran un patrón de crecimiento simétrico de los cuales también se presentan casos segmentarios que dan inicio durante la infancia. Aproximadamente un 20%, se encuentra asociado a quemaduras solares graves o factores desencadenantes como el estrés. Se da la primera manifestación con la aparición de una mácula, bien delimitada, su característica es de tipo hipocrómica o acrómica, puede ser redonda u oval, su tamaño varía por milímetros a casi la totalidad del cuerpo. ²⁰

1.4 Variantes clínicas

Se describen variaciones en la presentación del vitíligo, como tricrómico con un color intermedio entre el área acrómica y la piel pigmentada, tetracrómico presentando cuatro colores y puede haber áreas hiperpigmentadas, y pentacrómico en el que se observan áreas acrómicas, hiperpigmentadas, de color gris, blanco o normales. En el vitíligo inflamatorio se observan bordes eritematosos que son parecidos a las lesiones provocadas por tiña versicolor. ²¹

1.5 Clasificación del vitíligo

- **Vitíligo focal:** se presenta como una macula aislada, simétrica, sin progresión en tamaño y numero de lesiones.
- **Vitíligo segmentario:** son maculas unilaterales, que usualmente son localizadas en un dermatoma, ha sido visualizada en edades tempranas, en un aproximadamente un 50% afecta el área trigeminal.
- **Vitíligo generalizado:** es la forma más común de vitíligo, se presentan múltiples máculas, simétricas, afectando articulaciones interfalángicas, codos y rodillas, región periungueal o mucosas. Se presenta también como vitíligo acrofacial, en porción distal de los dedos y regiones periorificiales, también el vitíligo universal, que se presenta en más áreas del cuerpo. ²¹

1.6 Epidemiología

Su prevalencia mundial se estima entre 0,5% a 2%, siendo su mayor incidencia con un 8.8% en India, seguido México con 4%, en comparación con Estados Unidos y Japón de 1 a 2.5%. Se ha evidenciado que afecta a todas las razas por igual y no hay predominancia de género, sin embargo, el sexo femenino muestra el mayor número de visitas a consulta, ya que la presentación se ve más afectada para su desarrollo social. El vitíligo puede aparecer a cualquier edad, siendo el rango de inicio de 10 años en la mayoría de los casos a los 30 años, los familiares que aún no desarrollaron la enfermedad tienen mayor probabilidad de expresión variable que el resto de la población. ²¹

1.7 Etiología

De origen poco conocido, en la actualidad se ha obtenido información sobre factores de origen hereditario, y con historia familiar con un 30 y 40% de los casos. Se han realizado también estudios referentes a teorías de base genética. ²²

1.7.1 Teorías sobre la etiología del vitíligo

El vitíligo es una enfermedad autoinmune en la que se involucran las células T CD8+ que atacan a los melanocitos y los destruyen dejando áreas sin pigmentación. Lo que se manifiesta clínicamente como maculas y parches blancos. La patogénesis que se ha discutido por largo tiempo ha buscado la explicación que identifique la causa de esta enfermedad. Estas teorías incluyen el estrés celular que causa degeneración de los melanocitos, intoxicación química provocando la muerte de los melanocitos, cambios neuronales que vulneran la capacidad de los melanocitos la capacidad de producir melatonina. La razón por la que surgen estas teorías es porque a través de los años se comprendió que el proceso inmunológico era más complejo que solo el reconocimiento anormal de los melanocitos. ²³

La observación clínica también demostró la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes que ocurren frecuentemente en los pacientes y familiares con vitíligo. Además, los niveles de anticuerpos parecen estar elevados comparados con los pacientes sanos control. Sin embargo, se identificó que los melanocitos de estos pacientes que fueron cultivados de forma aislada también presentaban anormalidades. Estos no crecían de forma normal, con mayor susceptibilidad al estrés oxidativo del entorno. Histológicamente se

revelo que las células T CD8+ infiltran la epidermis y activan fuertemente la citotoxicidad mediada por las células T, como parte fundamental para el desarrollo del vitíligo. ²³

En las últimas décadas, los estudios han sugerido una hipersensibilidad en el estrés oxidativo significativos para la degeneración de los melanocitos. La fase activa del vitíligo demostró que la epidermis contenía niveles elevados de estas especies reactivas de oxígeno, representados principalmente por el peróxido de hidrogeno. Resultando en el desbalance sistemático y local de las enzimas antioxidantes. ²⁴

Anormalmente la función de los metabolitos de las bioproteínas que actúan inhibiendo las enzimas involucradas en la melanogénesis estimulando la formación de peróxidos de hidrogeno descompensando la función de otras enzimas del sistema. Las alteraciones mitocondriales también son explicadas por las biopsias tomadas de la piel, evidenciando disfuncionalidad estructural, que también conduce a la producción elevada de las especies reactivas de oxígeno. ²⁴

El estrés oxidativo sugiere que existe un desbalance entre la oxidación y reducción en el estado de vitíligo de la piel. Los resultados son dramáticos en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y H₂O₂. Los componentes reactivos del oxígeno dirigen la destrucción de los melanocitos produciendo la despigmentación parcheada. ²⁵

El estado de óxido-reducción de estos pacientes se evaluó en 36 pacientes con vitíligo en distintas fases (18 en fase inactiva y 18 en fase inestable), fueron examinados otros 40 pacientes normales para evaluar el estado de reducción involucrando especies alternas de las reacciones para identificar el funcionamiento selenio, Vitaminas A y E, glutatión peroxidasa, catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD). ²⁵

Identificando que el selenio, SOD y malondialdehido (MDA) eran predominantes en ambas fases de la enfermedad, sin embargo, el glutatión transferasa estaba disminuida en los pacientes con vitíligo. También se observó actividad elevada en el peróxido dismutasa en pacientes con vitíligo, en respuesta al estrés oxidativo ²⁵

En otro estudio también se evaluó el rol del estrés oxidativo como la patogénesis del vitíligo, con el fin de explicar qué actividad tenían los antioxidantes Glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD), CAT, SOD, niveles plasmáticos de malondialdehido (MDA) en pacientes con vitíligo localizado activo y en pacientes sanos control. Se logró identificar que los niveles de catalasa podían estar normales o disminuidos en los pacientes con vitíligo

en respuesta a la acumulación de H₂O₂, que explica el aumento significativo de SOD en pacientes con vitíligo que está relacionado con la producción de H₂O₂ que cataliza la conversión de los aniones superóxido a oxígeno y peróxido de oxígeno. Protegiendo a las células del efecto tóxico de los radicales superóxidos. Además, se identificó que los niveles elevados de SOD se correlacionaban con el incremento en la inmunocompetencia. Concluyendo que los resultados demostraban que el estrés oxidativo realmente tiene un papel importante en la patogénesis del vitíligo lo que causa el daño a los melanocitos.²⁶

Existen muchas condiciones asociadas con las que se ha relacionado el vitíligo, dentro las hipótesis la autoinmune ha sido la que más seguimiento ha tenido a lo largo del tiempo, relacionado con la información acumulada que valida la patogénesis autoinmune con hipótesis sustancial.²⁶

Varios ensayos clínicos que estudiaban diferentes grupos de pacientes demostraron asociación significativa del vitíligo con la disfunción tiroidea o anticuerpos contra la tiroides. Sugieren que las alteraciones en el funcionamiento de la tiroides pueden manifestarse de forma subclínica o como la enfermedad de Graves, Hashimoto, tiroiditis, hipertiroidismo o hipotiroidismo. Agregando lo frecuente que el vitíligo evoluciona a enfermedades de la glándula tiroides indicando la necesidad de estudiar el funcionamiento de esta y los posibles anticuerpos que se estén generando. Se han descrito también casos de linfoma de células de células T que se desarrolla de forma similar al vitíligo, regiones de hipo pigmentación, como señal de la enfermedad, suponiendo que el tumor es consecuencia de una reacción de los linfocitos citotóxicos en contra de los melanocitos o la inducción de anticuerpos. El significado de los anticuerpos en el vitíligo es difícil de explicar sin la presencia del daño funcional al organismo ya que no puede darse simplemente como directo daño a los melanocitos. La presencia de daño a otros órganos por medio de anticuerpos parece estar relacionado con la duración del vitíligo. Además, estadísticamente existe significancia con el factor de herencia familiar, con enfermedades autoinmunes en la creación de autoanticuerpos positivos.²⁷

En relación con la inmunidad humoral existe una gran variedad de autoanticuerpos en el suero de los pacientes con vitíligo que se han descrito. La mayoría de estos son anormales en pacientes sanos o en otro tipo de enfermedades de la piel no relacionadas, anticuerpos contra la superficie y el citoplasma de los antígenos de los melanocitos han generado especial interés en las investigaciones. La caracterización de estos ha demostrado que pertenecen a Inmunoglobulina G y sus subclases. IgG y depósitos de C3

se han observado en la membrana basal en los queratinocitos en las lesiones del vitíligo. Estos anticuerpos reaccionan no solo a las células encargadas de la pigmentación y los métodos de detección han permitido describir la heterogeneidad de estas interacciones. Una explicación que responde adecuadamente a este tipo de alteraciones tan específicas es que los melanocitos son muchos más sensibles a las interacciones dañinas que se producen a través de la toxicidad mediada por el sistema inmune.²⁷

Otros estudios también han enfocado la participación de la inmunidad celular localmente y en la periferia. Inmunohistoquímicamente estudios de la zona periférica de las lesiones han detectado CD4 y CD8 en el infiltrado celular lo que explica la expresión activa de moléculas como el receptor de la interleucina 2, Antígeno humano leucocitario, el complejo mayor de histocompatibilidad. Estos expresan el interferón γ (IFN- γ) de las citoquinas que incrementa la respuesta de las células T incrementando la expresión intracelular de moléculas de adhesión. Estos cambios reflejan la activación mediada por antígenos. In vitro los estudios han demostrado un incremento en la producción proinflamatoria de citoquinas, interleucina -6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) por los monocitos en pacientes con vitíligo activo. Esto cumple un rol importante en la migración de las células B.²⁷

Todas estas similitudes y observaciones convergieron luego en una teoría, que propone que todas estas vías producen sinergia para causar vitíligo. Parece que los melanocitos en los pacientes con vitíligo son en realidad anormales y más sensibles a los procesos celulares como la melanogénesis y autoconsumo energético.²⁷

La producción de especies reactivas de oxígeno y la respuesta del desdoblamiento de proteínas, lo que inicia la secreción de señales que alertan la respuesta del sistema innato inmune. Seguido las del sistema innato reclutan T CD8+ a la piel, donde identifican a los melanocitos y los destruyen. El mecanismo del estrés celular de los melanocitos y el sistema inmune trabajan juntos para causar los cambios clínicos del vitíligo. Estudios ahora revelan que ciertos químicos, como los fenoles, inducen al estrés celular en los melanocitos actuando en respuesta análoga a la tirosina. Estos químicos actúan como agentes exógenos ambientales que inducen y exacerbaban el vitíligo iniciando con el estrés celular; en consecuencia, la teoría química puede ser incorporada en la teoría inclusiva también.²⁷

1.7.2 Teoría autoinmune

Se asocia específicamente a enfermedades de tipo autoinmune como, por ejemplo, Lupus eritematoso sistémico. Li & Yu, identificaron la presencia de antígenos de superficie expresados por los melanocitos que rodean las lesiones, sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II y la molécula de adhesión intercelular tipo 1, relacionados en las respuestas inmunológicas e inflamatorias, activándose como antígenos en el vitíligo y dando inicio a la respuesta melanocitotóxica.²²

1.7.3 Teoría neural

La hipótesis neural que está basada en la apreciación clínica de los segmentos que el vitíligo presenta, provocando la falsa concepción que están representados por los dermatomas. Otros reportan que las catecolaminas incrementaron en muestras de orina de pacientes con vitíligo. Casos reportan que el vitíligo se cura tras lesión de algunos nervios, lo que sugiere que algunos nervios son importantes en la patogénesis de la enfermedad. Finalmente está demostrado que algunos animales controlan su pigmentación a través de la inervación, pero nunca ha sido observado en mamíferos. Por lo que la hipótesis neural no parece estar bien sustentada hasta el momento y no puede ser considerada.²³

El vitíligo inicialmente fue concebido como el reflejo de la distribución de las vías nerviosas en los dermatomas. Sin embargo, la revisión anatómica reveló que el vitíligo segmental es raro y si este acompañara a los dermatomas. La despigmentación segmental en bloque no parece seguir las líneas de los dermatomas, especialmente en el tronco, en donde son estrechas y en forma de sombras en S. Es donde las surgen las dudas de que es lo que define los segmentos afectados por el vitíligo. Considerando que el trastorno inmune muchas veces no respeta la línea media.²³

La teoría neural fue expuesta en 1959 por primera vez, basándose que el vitíligo segmental sigue el patrón de los dermatomas exhibiendo hiperhidrosis. El rol del sistema nervioso simpático sugiere que en la producción de melanina se genera la despigmentación. Utilizando iontoforesis y laser doppler con niveles de fluimetría se evaluó la actividad del sistema nervioso simpático. En el estudio se involucraron 20 pacientes de los cuales 10 con vitíligo segmental y 10 con no segmental. La cantidad de flujo de sangre se incrementó tres veces en los pacientes con las lesiones.²⁵

Los neuropéptidos involucrados como marcadores neuronales: Neuropéptido Y (NPY), gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CGRP), péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el marcador neuronal general (PGP) fueron evaluados en 12 pacientes con vitíligo y 7 sujetos sanos control. NPY se mantuvo elevado en las áreas marginales de las lesiones en la mitad de los pacientes versus los normales. El factor precipitante de del estrés también esta descrito que produce elevación significativa de NPY que induce a la enfermedad. Los niveles de catecolaminas se midieron en 150 muestras de orina en pacientes con vitíligo y normales, los niveles incrementados correspondieron a la actividad propia del vitíligo. El sistema estresor resulta en la liberación de catecolaminas, que se une a receptores en la mucosa y arteriolas de la piel lo que conlleva a una vasoconstricción, hipoxia y sobreproducción de radicales de oxígeno que destruye a los melanocitos. Además, el estrés mental puede estimular el eje hipotalámicos-hipófisis-adrenal luego la secreción de catecolaminas.²⁵

1.7.3 Teoría autocitotóxica

El mecanismo sugiere que el comportamiento del melanocítico se encuentra aumentado, lo cual lo hace toxico y da inicio a la progresión de su autodestrucción, ya sea por dos factores evidentes, por una mala eliminación de metabolitos o un aumento en su producción. Se ha planteado que los melanocitos poseen mecanismos para la eliminación de productos tóxicos de la melanina, cuando este es alterado se acumulan. Una de las propuestas de Malieni, para comprender la perdida en la epidermis de melanocitos, por apoptosis o bien el desprendimiento crónico de las células pigmentarias, relacionado al estrés de tipo mecánico.²²

Además, en la biosíntesis de melanina actúan intermediarios como el 3,4 dihidrofenilalanina (DOPA), 5,6 dihidroxiindol (DHI), el dopacromo entre otros, que se vuelven tóxicos para el melanocito. Este aumento de productos tóxicos produce el desequilibrio del sistema antioxidante, lo cual asocian a la patogenia del vitíligo. Finalmente, a lo largo del desarrollo de estas teorías varios científicos han postulado la teoría unificadora que postula la unificación de todos estos mecanismos como la génesis del vitíligo. Argumentando que es difícil considerar el origen de esta enfermedad bajo un solo un mecanismo patológico, y es más comprensible unificar todas las teorías e involucrar cada una en fases para el desarrollo de la enfermedad.²²

1.8 Diagnóstico

La importancia del diagnóstico radica principalmente en que funciona como un marcador de otros trastornos asociados, entre los cuales radican: enfermedades tiroideas, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica y diabetes, también se ha encontrado manifestaciones oculares en aproximadamente en un 30-40%.²²

1.9 Tratamiento

La facilidad, seguridad y eficacia de la fototerapia está indicada como la primera línea de tratamiento en los pacientes con más del 5% de superficie afectada, y en especial en aquellos que se disemina rápidamente. Se ha visto que este tipo de terapia funciona muy bien incluso en zonas menores y que cuando puede realizarse desde casa para mayor apego al tratamiento, los resultados son excelentes.²³

La fototerapia se ha aplicado utilizando otros recursos, incluyendo psoralen plus (PUVA), luz ultravioleta B de banda ancha y corta y luz dirigida con láser. Psoralen fue el primer tipo de fototerapia reportado en ser efectivo con el vitíligo. Sin embargo, fue asociado a náuseas, daño ocular, fototoxicidad reactiva y aumento el riesgo de cáncer. Cochrane revela que la eficiencia de PUVA era inferior a los rayos ultravioleta de banda corta, alcanzando un 75% de repigmentación contrario a su similar. Sin embargo, aunque los rayos ultravioletas de banda corta representan un periodo menor en el tratamiento, representaban daños adversos a largo plazo. Por lo que PUVA dejó de ser la primera línea de tratamiento.²³

La terapia ultravioleta de banda corta ha reemplazado a otras modalidades debido a su alta eficacia y mejor seguridad. Representando dos beneficios particulares: repigmentación y estabilización, en los pacientes que presentan una fase activa de la enfermedad. Además, se ha reportado mejores resultados alcanzados con corticosteroides e inhibidores de la calcineurina.²³

1.9.1 Combinación de tratamientos

La revisión sistemática ha demostrado que la combinación de terapias utilizando cualquier tipo de luz ha sido considerada el mejor tratamiento. En algunos casos las terapias sinérgicas agregando tratamientos tópicos además de la fototerapia ha demostrado que tiene resultados benéficos. En el caso donde varias terapias pueden ser necesarias

este tipo alternativas funcionan muy bien, ejemplo el caso de pacientes con afectación en rostro y manos. El uso de esteroides en pulsos, como es el caso de la dexametasona o prednisona, en conjunto con la terapia de luz reporta un control rápido de la propagación hasta que la fototerapia alcanza los niveles óptimos terapéuticos.²³

1.9.2 Tratamiento Psicodermatológico

El impacto psicológico del vitíligo incluido en la autoestima, la calidad de vida, afectación de las relaciones interpersonales, ansiedad y depresión. La intervención psicológica dirigida a la terapia cognitivo conductual. Ha demostrado que produce una mejora en la calidad de vida, reduce la ansiedad y promueve percepción de la enfermedad, demostrando la mejoría en los tratamientos de repigmentación en vitíligo. Se reconoce que los adolescentes con vitíligo se ven afectados por la susceptibilidad que genera la presión social y el estigma. Estos deben de ser evaluados por los posibles trastornos y referidos para el manejo clínico.²³

1.9.3 Terapia de despigmentación

Se observó que el monobenzeno puede inducir y exacerbar el vitíligo en individuos expuestos. Por lo que se ha utilizado en pacientes con vitíligo para despigmentar la piel, removiendo el pigmento y el tono. En pacientes con la enfermedad fuertemente establecida en los que sería difícil alcanzar cierto grado reversible por medio del tratamiento convencional, considerando que cuando existe un 80% o más de lesiones en la piel puede ser criterio para utilizar esta terapia. Se considera que es un abordaje drástico y permanente como terapia, pero los pacientes generalmente quedan satisfechos con los resultados, aunque deben considerar que la piel será sensible a la luz por el resto de la vida y deberán de utilizar protección solar.²³

1.9.4 Cirugía

Las terapias de cirugía para el vitíligo han resultado tener éxito; aunque la verdadera clave del éxito de estas terapias ha sido la selección adecuada de los pacientes. Por lo que la cirugía para los pacientes debería de reservarse para los pacientes en fase estable de la enfermedad, que se define como la ausencia de nuevas lesiones de 1 a dos años. Los pacientes con vitíligo segmental suelen ser aptos para estos beneficios debido a que la enfermedad en esta presentación suele comportarse de forma estable.²³

Existen diferentes tipos de abordajes quirúrgicos para los tejidos afectados por vitíligo incluido injertos de piel ultra finos con ampolla de succión. Injertos epidérmicos, mini injertos perforados y folículo piloso. Todos los injertos utilizan tejido solido que coincide con el donante en el tamaño del área 1:1. Existen también cultivos de melanocitos puros albergados en suspensiones, injertos de piel cultivados sustraídos de folículos pilosos. Estas suspensiones pueden trasplantarse y cubrir grandes superficies. En general, los injertos de piel son fáciles de usar, pero pueden estar limitados por la técnica de cultivar los melanocitos. ²³

1.10 Otras terapias

1.10.1 Reducir el estrés melanocítico

La reducción de la enzima catalasa y los niveles elevados de ROS en la epidermis de los pacientes con vitíligo, como posible estrategia de tratamiento, con el uso de pseudocatalasa en el tratamiento tópico. Capaz de convertir H₂O₂, en agua y oxígeno, sin embargo, aún no se han obtenido resultados, podría ser útil en próximas terapias. También se ha recomendado el uso de productos para la salud oral o tópica, vitaminas y suplementos como posibles terapias basadas en sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. ²⁸

1.10.1. Estimulando la regeneración de melanocitos

En la actualidad, la fototerapia conocida como una terapia de primera línea para el vitíligo, especialmente en pacientes con lesiones generalizadas. Por el momento el mecanismo de sus efectos terapéuticos no se comprende totalmente, esta repigmentación de la fototerapia probablemente se deba a su capacidad para inducir inmunosupresión, también a la inducción de la diferenciación y proliferación de células madre de melanocitos. ²⁸

La hormona estimulante de alfa-melanocitos (α -MSH) es una hormona natural estimulante de melanogénesis. La afamelanotida, un análogo sintético de α MSH, aprobada actualmente por la Agencia Europea de Medicamentos para mitigar la fotosensibilidad en la protoporfiria eritropoyética, utilizada también en la eficacia de la fototerapia para el vitíligo. Actualmente se desconoce si la monoterapia con afamelanotida tendrá algún beneficio en el tratamiento del vitíligo. ²⁸

1.11 Avances en el estudio del vitíligo

Estudios recientes han evaluado las respuestas de estrés en la piel provocadas por factores desencadenantes, generando una respuesta autoinmune en individuos que serían genéticamente susceptibles, dañando a los melanocitos que se sabe poseen una fragilidad hereditaria dando predisposición al inicio del vitíligo.²⁹

Existen múltiples mecanismos a través del estrés oxidativo que sufren los melanocitos y se traduce a una reacción de tipo autoinmune, promoviendo la expresión de la proteína de choque térmico inducible 70 (iHSP70). Se ha demostrado mediante estudios en ratones una sobreexpresión de iHSP70, siendo así un nuevo objetivo terapéutico.²⁹

Un total de 17 estudios, examinaron el efecto del uso de esteroides tópicos en monoterapia o en combinación, obteniendo uno a dos resultados de interés en 15 de estos. De los estudios en los que únicamente se examinaron los efectos de los esteroides tópicos en combinación con otras terapias, comparando el uso de terapia de luz ultravioleta B de banda estrecha NB-UVB y calcipotriol, y NB-UVB y betametasona más calcipotriol, siendo esta última combinación con resultados significativos.³⁰

1.11. 1 Del estrés oxidativo a la autoinmunidad

El estrés oxidativo tiene la capacidad de desarrollar un papel importante en las respuestas autoinmunes en el vitíligo. Las especies reactivas de oxígeno (ROS), producen una importa perdida de la homeostasis redox de los melanocitos, y estos melanocitos estresados patrones moleculares asociados al daño (DAMP) o autoantígenos, que activan la inmunidad innata y adaptativa, lo cual conlleva a la disfunción y muerte de los melanocitos a través de una cascada inflamatoria.³¹

1.11.2 Fuentes de sobreproducción de Ros en el vitíligo

Desde el estímulo estresor interno Ros intervienen procesos metabólicos que les impide resolver, como melanogénesis, apoptosis celular y reacciones inmunes. La melanogénesis entonces consume energía y produce grandes cantidades de pigmento melanina, desarrollando un ambiente altamente prooxidante en la epidermis. Esta alteración a nivel del potencial transmembrana mitocondrial, siendo estas un inductor clave, para disminuir los niveles de ROS y muerte celular, lo cual en varios estudios han sugerido que estas mitocondrias dañadas pueden ser un sitio de producción de ROS. Por otra parte, los estímulos exógenos, también forman una parte importante en el desarrollo de subproductos

oxidativos. Entre estos incluyen: exposición al medio ambiente (irradiación ultravioleta, químicos citotóxicos como monobenzona y otros fenoles), traumatismos, algunas enfermedades y la aplicación de medicamentos.³¹

1.11.3 Autoinmunidad en el vitíligo

La etiología del vitíligo sigue siendo aún poco estudiada, se asocia a menudo a otras condiciones de tipo autoinmune. En una encuesta realizada a 2600 pacientes caucásicos de vitíligo, se encontraron con mayor frecuencia enfermedades autoinmunes, y fue aproximadamente un 30% que se encuentre afectado con un trastorno de este tipo.³²

1.11.4 Factores inmunogenéticos en el vitíligo

Se ha determinado sobre varios factores inmunogenéticos que son predisponentes para los pacientes a trastornos autoinmunes asociados con el vitíligo, dando soporte a la teoría que la enfermedad tiene componente autoinmune. Varios genes se encuentran involucrados en el reconocimiento del antígeno para el sistema inmune, polipéptido de bajo peso molecular (LMP) -2 y LMP-7 y el transportador asociado con la proteína de procesamiento de antígeno (TAP) -1 y TAP-2, han sido asociados con enfermedad autoinmune y posteriormente se han analizado pacientes con vitíligo.³²

1.11.5 Herencia: estudios basados en genética molecular

La metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), proceso realizado por metiltransferasas de ADN, los monocitos en pacientes con vitíligo, mostraron reacción en estas alteraciones en la metilación, demostrando relación entre la interleucina-10 (IL-10) y reactividad del sistema autoinmune. Este aumento en la metilación en IL-10, podría alterar la expresión de genes en autoinmunidad.³³

1.11.6 Antígeno leucocitario humano

Los loci asociados a vitíligo se encuentran en el cromosoma 6 y en el complejo mayor de histocompatibilidad o CMH, en un estudio realizado en 6623 pacientes con vitíligo, encontrando los genes RNASET2, encargado de la ribonucleasa ARNasa, el gen del receptor de 6 de quimiocinas CCR6 y el FGFR10P, el cual es indispensable para la progresión en el ciclo de la célula. El receptor 1 del dominio de discoidina (DDR1) y el receptor de tirosina quinasa tiene un lugar en la progresión y función de la célula, ambos involucrados en el vitíligo.³³

1.12 Recomendaciones de tratamiento consensuadas por el Foro Europeo de Dermatología

Los enfoques terapéuticos basados en hipótesis las patogénicas mencionadas anteriormente, sin embargo, aún no existe un tratamiento capaz de erradicar por completo este trastorno cutáneo, los resultados pueden ser limitados, y solo en algunos casos el diagnóstico temprano puede mejorar la evolución del paciente. El objetivo principal del tratamiento es la repigmentación y como objetivo secundario, poder detener la progresión, por lo tanto, es importante informar al paciente que el tratamiento no es exitoso en la mayoría de los casos, ya que no hay un diagnóstico pronto y muchas veces el paciente consulta cuando hay más lesiones en todo el cuerpo. ³⁴

1.13 Vitíligo y su implicación psiquiátrica

Parte del desarrollo del vitíligo, debido al aumento del estrés psicológico, conlleva al aumento de hormonas neuroendocrinas que posteriormente activan una respuesta inmune y el nivel de neuropéptidos. La estigmatización que sufre el individuo desencadena problemas en el comportamiento interpersonal y social, al no existir una terapia efectiva, pueden ser causa de estrés, ansiedad, frustración y depresión. Provocando emociones negativas entre sentir vergüenza por cómo serán percibidos ante la sociedad y perder la confianza. ³⁵

Mediante estudios que han buscado evaluar la prevalencia y el grado de deterioro que sufren los pacientes con vitíligo, han demostrado una edad promedio de 43 años, se encontró una mayor prevalencia de morbilidad psiquiátrica de 79.2% en un estudio realizado por Ramakrishna y Rajni, en el cual utilizaron la escala de autoestima de Rosenberg y la escala de calificación de depresión de Hamilton. ³⁵

El impacto psicológico del vitíligo, varía de persona a persona, dependiendo de factores como su condición social, ocupación, y sobre todo su bienestar psicológico. En un estudio realizado en India de morbilidad psiquiátrica, en un 25% de los pacientes se encontró que tenían riesgo de morbilidad debido a la disfunción que el vitíligo le había ocasionado. De esta manera influye el interés por diferenciar los trastornos psicodermatológicos primarios y secundarios. ³⁶

Por lo tanto, al ser el vitíligo una enfermedad sin evidencia de ocasionar daños de otros tipos en el organismo, únicamente desde el punto de vista estético de una persona

debido a las lesiones despigmentantes en zonas visibles de la piel, han sido pocos los estudios realizados relacionados a la influencia de los trastornos psiquiátricos, sin embargo con los nuevos avances en tratamiento estos son más notorios en la consulta ya que los pacientes presentan una notoria necesidad por una solución a sus manifestaciones cutáneas que afectan su desarrollo social e interpersonal, en relación a los anterior en la actualidad los estudios han reportado incremento de trastornos como ansiedad, depresión y estados de estrés, lo cual se abordará en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 2. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN EL VITÍLIGO

SUMARIO

- Psicodermatología
- Depresión
- Estrés
- Ansiedad
- Calidad de vida

Los cambios estéticos secundarios a las lesiones por vitíligo, repercuten de manera social y psicológicamente al paciente, es aquí donde la psicodermatología servirá en el abordaje y tratamiento de las personas afectadas.

2.1 Psicodermatología

2.1.2 Definición

La psicodermatología, comprende una aproximación a los trastornos entre la psiquiatría y la dermatología, aproximadamente un 30 a 40% de pacientes que asisten a consulta por tratamiento por algún trastorno cutáneo, presenta un problema psiquiátrico, que bien puede ser la causa o empeorar la manifestación cutánea. El sistema nervioso y la piel presentan un origen embriológico común, en la placa neural del ectodermo, por lo que se mantiene en investigación la conexión que existe en función entre la mente y la piel, según algunos estudios este tipo de estrés psicológico altera la permeabilidad de la barrera epidérmica, precipitando el desencadenamiento de procesos inflamatorios.³⁷

O'Sullivan, creó el modelo neuro-inmuno-endócrino-cutáneo, pretende desarrollar la causa de la aparición de muchas dermatosis cutáneas que son provocadas o exacerbadas por trastornos psicológicos, entre este grupo intervienen neuropéptidos, citocinas, glucocorticoides y otras moléculas. Se activa el eje hipotálamo-hipofisario ante el estrés y se produce la liberación de hormonas del estrés, entre las cuales hormonas liberadoras de corticotropina y adrenocorticotropina, junto a la activación del sistema nervioso simpático.³⁷

2.1.3 Importancia médica

La mayoría de pacientes que se encuentran con un trastorno psicodermatológico no consultan para ser evaluados por un profesional en salud mental, en estos casos el dermatólogo debe emplear dos opciones en el seguimiento del paciente, la primera es darle un abordaje y seguimiento al trastorno psicológico siendo esto un verdadero reto ya que debe conocer el abordaje diagnóstico y terapéutico, así como las limitaciones que pueden presentarse. Con la segunda se podría omitir el abordaje psicológico, sin embargo, en el caso de una depresión severa con ideas suicidas no se puede omitir el tratamiento. Los trastornos psicodermatológicos se pueden definir en dos formas: 1) como un trastorno psicodermatológico específico, o 2) por los síntomas y el patrón diagnóstico de la patología subyacente, incluidos la ansiedad, la depresión, la psicosis y la obsesión-compulsión.³⁸

2.1.4 Clasificación

A la mayoría de los pacientes se les clasifica según su trastorno psicodermatológico y se agrupa en una de estas cuatro categorías.³⁸

- Trastornos psiquiátricos primarios: en este tipo de trastorno los pacientes no presentan manifestaciones cutáneas, todas son autoinducidas por el paciente, como en los delirios.
- Trastornos psiquiátricos secundarios: los pacientes ya presentan una enfermedad cutánea y como consecuencia manifiestan problemas psicológicos.
- Prurito psicógeno y disestesias: los pacientes acuden a consulta por síntomas sensitivos (prurito, quemazón, pinchazos), sin signos de una enfermedad primaria evidente.
- Trastornos psicofisiológicos: en este un trastorno cutáneo primario se exacerba por factores emocionales (ej. Ansiedad).

Existe diversos estudios en la literatura científica que abarcan el curso de muchas enfermedades cutáneas, las cuales están siendo afectadas por el estrés u otros eventos psicológicos, y que las condiciones dermatológicas deformantes frecuentemente presentan un curso crónico, produciendo una morbilidad psicológica de impacto, lo cual lleva a un trastorno psiquiátrico secundario que altera la calidad de vida de quienes lo padecen.³⁸

2.2.1 Depresión

2.2.2 ¿Qué es la depresión?

La depresión es un trastorno emocional, que interviene de manera integral en las actitudes y comportamiento de un individuo, desde el pensamiento hasta el estado de salud físico. Interviene en las relaciones interpersonales, afectando la participación social y laboral del paciente. Cerca de 300 millones de la población mundial tiene algún tipo de depresión, según la OMS, se ha convertido en una enfermedad con mayor impacto a nivel social.³⁹

2.2.3 Etiología

Existen 3 factores a considerar en la aparición y desarrollo.³⁹

- **Biológico:** generalmente estas personas presentan alteraciones en neurotransmisores, como disminución en la producción de serotonina, dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central. Así como modificaciones en el adecuado funcionamiento del sistema inmune-neuroendocrino.
- **Genéticos:** tienden a desarrollarse por historia de madre o padre que curso con depresión, provocando que el hijo tenga mayor probabilidad.
- **Sociales:** algunas actitudes del individuo en su entorno desarrollan mayores probabilidades de cursar con depresión. También hay factores de crianza y cambios en el ambiente que pueden estar relacionados.

El impacto que genera en el paciente con vitiligo, se genera principalmente en que estos pacientes presentan lesiones notorias, que afectan la estética del individuo, generando estigmatización social, problemas interpersonales y un cambio brusco en la salud física y emocional de la persona. Por lo tanto, se genera la importancia de ver esta situación como un factor influyente en la aplicación de tratamiento integral, uniendo el apoyo psicológico y dermatológico.³⁹

2.2.4 Abordaje a nivel mundial

En Perú se realizó un estudio en el cual se buscaba determinar la prevalencia de depresión y síntomas depresivos en pacientes que asistieron a consulta en dermatología, y así, poder evaluar las manifestaciones y características del paciente con el trastorno dermatológico y la relación con la presencia de síntomas depresivos. Durante el curso del

estudio, los pacientes firmaron un consentimiento informado, y se realizó la recolección de información mediante una ficha con datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, y datos sobre la enfermedad dermatológica que los llevaba al consultorio para ser evaluados mediante un Inventario de Depresión de Beck (IDB) y se les aplicó la entrevista clínica estructurada para el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (SCID).⁴⁰

Para la evaluación del IDB, fueron establecidos puntajes mayores o iguales a 11 como un indicador de síntomas depresivos, mientras el SCID se trata de una entrevista estructurada que proporciona diagnósticos de acuerdo al manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), de preferencia debe ser administrado por personal médico capacitado. Entre los 287 pacientes estudiados fueron encontrados 350 diagnósticos, entre los cuales el vitíligo presentó un 5.6% entre los diagnósticos más frecuentes, y un 25% entre las patologías con mayor porcentaje de pacientes con depresión, de los resultados respecto al SCID el 20.6% fue para depresión mayor, y de acuerdo al IDB 44.9%.⁴⁰

- A. Existen criterios diagnósticos de un episodio depresivo según la CIE-10⁴⁰
- B. El episodio depresivo deberá durar un tiempo de dos semanas.
- C. El episodio no se atribuye con el abuso de sustancias psicoactivas o trastornos mentales de tipo orgánicos.
- D. Síndrome somático: representan un significado clínico especial, en algunas clasificaciones se les denomina melancólicos o endogenomorfos:
 - i. Ausencia de una reacción emocional ante situaciones que anteriormente provocaban una respuesta.
 - ii. Despertar dos horas o más antes del horario ya establecido.
 - iii. Agravamiento matutino del humor depresivo
 - iv. Existencia de enlentecimiento motor o agitación.
 - v. Pérdida marcada del apetito.
 - vi. Pérdida del cinco % de peso en el último mes.
 - vii. Disminución en el interés sexual.

Las mujeres con vitíligo han demostrado un mayor deterioro en su calidad de vida respecto a los hombres, muchos de estos efectos producidos por el vitíligo, han demostrado

en diversos estudios que estos pacientes experimentan una autoestima baja respecto a la población normal, creando un impacto importante también en los niños.⁴¹

La depresión es una enfermedad catalogada como una de las más vistas en consulta, en general, una enfermedad tal como el vitíligo, es capaz de provocar en el paciente un impacto psicológico, dando paso a la depresión con mayor facilidad.⁴²

2.3 Respuesta al estrés

2.3.1 Generalidades

Una de las respuestas fisiológicas de mayor importancia en dermatología es la adaptación al estrés, este se define como una relación entre la persona y el ambiente que resulta insoportable para la comodidad del individuo, y resulta en trastornos mentales, conductas inapropiadas y, por último, enfermedad. De este modo la persona responde negativamente a los factores causantes y se convierten en trastornos adaptativos, relacionados a el curso de enfermedades dermatológicas.⁴²

El trastorno adaptativo, se desarrolla con síntomas de tipo emocional o del comportamiento, respecto a un factor de estrés desencadenante que se impulsa luego de 3 meses de haber iniciado el factor de estrés. Estos se manifiestan dos características: 1) malestar intenso que no depende de la gravedad del factor estresante. 2) Se determina un deterioro en la persona, afectando su vida social, laboral y otras áreas importantes.⁴²

Ciertas investigaciones abordan la relación entre estrés y vitíligo, sugiriendo aproximadamente un 50% de los enfermos, evidenciando un 70% posterior al factor estrés, en un periodo de tiempo no mayor a 1 año. Entre estos factores se presentan divorcios durante la infancia, conflictos con la pareja, laborales, familiares, duelo, económicos, separación de un ser querido, entre otros.⁴³

El estrés psicosocial, es uno de los factores exacerbantes de muchas enfermedades, de tipo crónicas que afectan a la población en general, las primeras investigaciones sobre estos efectos se realizaron en 1929, por Walter Cannon, demostrando que la excitación de los estímulos emocionales causa cambios fisiológicos importantes.⁴⁴

2.3.2 Componentes del estrés

- Situación estresante: es el agente que provoca la respuesta al estrés, puede ser físico, psicológico, emocional, cognitivo, dando como resultado en la persona una necesidad de respuesta fisiológica. ⁴⁴
- Respuesta de estrés: es la respuesta normal del organismo, que se generan como consecuencia de nuevas situaciones que enfrenta, disponiendo de fuentes (fisiológicas, cognitivas y conductuales). Estas adaptaciones no siempre son malas, ya que estas las respuestas favorecen la búsqueda de soluciones y preparación para responder de forma rápida ante las situaciones que se presentan. ⁴⁴

Factores moduladores de la respuesta de estrés:

- Experiencias previas
- Significado personal
 - Características individuales: Temperamento, tipo de sistema nervioso, predisposición biológica, personalidad tipo A: competitivos, más vulnerable al estrés.
 - Estilos de afrontamiento
- Estilos de vida: tomando en cuenta los hábitos tóxicos.

En períodos de estrés en los que resulta necesario responder a una alta demanda de actividades diarias, se desarrollan muchas reacciones emocionales negativas y, cuando el individuo se encuentra bajo la proyección de estos estados emocionales negativos, crece la probabilidad de la aparición de ciertas enfermedades relacionadas con el sistema psicoimmunoneuroendócrino. ⁴⁴

2.4 Ansiedad

2.4.1 Definición

Se refiere al desorden psicofisiológico que experimenta una persona de anticiparse ante una situación amenazante, de riesgo físico o psíquico, sea ésta más o menos probable de ocurrir, este mecanismo adaptativo, se pone en alerta ante estímulos o situaciones que son potencialmente de tipo agresor o amenazantes. Sabemos que cierta cantidad de

ansiedad (normal) producida es necesaria para realizar ciertas tareas, para resolver problemas de un modo eficaz. ⁴⁵

2.4.2 Ansiedad clínica

La ansiedad clínica presenta conceptos relacionados al miedo y fobias, reacciones producidas ante una situación que presenta una amenaza real para la persona, en caso de miedo, y en un segundo caso una fobia, el individuo reacciona ante algo que no es real. La respuesta de una reacción negativa implica 3 factores: fisiológico, cognitivo y motor. ⁴⁵

2.4.3 Nivel fisiológico

Este se encuentra mediado por dos sistemas que se interrelacionan: el sistema nervioso autónomo (SNA) y sistema neuroendocrino (SNE), el primero es el que inicia la activación en un tiempo medido en segundos, en el momento que identifica una amenaza, el sistema nervioso autónomo se divide en dos, simpático y parasimpático, los cuales actúan sobre los mismos órganos, alcanzando distintas funciones de respuesta. El sistema simpático adrenal regula todas las respuestas mediadas por el gasto de energía que se encuentra almacenada, preparándonos para la liberación en un momento de lucha y huida. También es el responsable de la elevación de la frecuencia cardíaca, dilatación de los bronquios, elevación de presión arterial, aumento de la tensión muscular. En las glándulas suprarrenales estimula la liberación de adrenalina. ⁴⁵

El sistema parasimpático, actúa de manera inversa, como ahorrador de energía. Disminuyendo la frecuencia cardíaca y provocando relajación en general. El sistema neuroendocrino o hipotálamo-hipófisis-adrenal, es el que se encuentra relacionado con la ansiedad, generando activación neuroendocrina, generando la secreción de corticoides, mediante una vía lenta, prolongada ante la situación amenazante. ⁴⁵

Además de estas respuestas fisiológicas, entre las variantes psicológicas que están asociadas son de tipo cognitivo y conductual, el conductual destaca en cómo influye la conducta en la salud-enfermedad del individuo, mientras que el modelo cognitivo, se basa en el afrontamiento de la enfermedad, mediante procesos que incluyen percepción, detección, identificación, comparación y toma de decisiones. ⁴⁵

En la ansiedad, el objetivo de estas conductas es controlar y aliviar el malestar físico o psicológico, que se genera, para así evitar otras conductas que pueden derivar de forma negativa, como fumar, beber o una mala dieta. Cuando aparece la ansiedad asociada a la

depresión, las actividades agradables que normalmente disfrutaba el individuo, disminuyen y aumenta las desagradables, respecto a la evaluación de la ansiedad en estos sujetos, se encuentra entre la respuesta emocional más estudiada. ⁴⁵

2.4.4 Impacto de la ansiedad en pacientes con vitíligo

Además del compromiso físico que el vitíligo ocasiona en los pacientes, esto conlleva un alto grado de estrés que experimentan junto a otros trastornos tales como la depresión y la ansiedad, siendo estos últimos los trastornos psiquiátricos más comunes. En una investigación realizada en una población iraní, en la cual evaluaron la desesperanza, ansiedad, depresión y salud en general de los pacientes con diagnóstico de vitíligo, mediante el uso de cuestionarios de salud general. Utilizando el Inventario de depresión de Beck (BDI), la Escala de desesperanza de Beck (BHS), el Inventario de ansiedad de Beck (BAI) y el Cuestionario de salud general (GHQ 28). ⁴⁶

Entre las 3 variables utilizadas que fue la ansiedad, depresión y desesperanza, se demostró una relación positiva con el tiempo de duración de la enfermedad. También mostraron que los pacientes se encontraban más ansiosos y desesperados en relación con la depresión y pacientes sanos, siendo significativamente más ansiosas y desesperadas las mujeres con vitíligo. ⁴⁶

De acuerdo a la variable estado civil y superficie corporal relacionado con vitíligo, los pacientes casados con lesiones en cara, brazos y manos se mostraban más ansiosos que los pacientes casados cuyos genitales están involucrados y solteros con afectación en cabeza, cuello y tronco, los cuales se mostraron más deprimidos. Con respecto a estos estudios se ha demostrado que el vitíligo, aun no siendo causante de afectación física, la falta de una terapia efectiva, conlleva a una carga estresante para el paciente, afectando las emociones y la calidad de vida, por lo que se convierte en un punto muy importante a evaluar en las consultas de Dermatología para llevar un tratamiento multidisciplinario en estos pacientes y conocer bases de psiquiatría para apoyar a estos pacientes. ⁴⁶

2.4.5 Morbilidad psiquiátrica en pacientes con vitíligo

Un estudio realizado Escuela de Medicina de la Universidad de Ankara, Turquía, en el cual invitaron a pacientes entre 18 a 65 años de edad, utilizando la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). En los resultados el punto de corte se encontró 10/11 para la subescala de ansiedad y 7/8 en depresión. Se encontraron en el 31% de los casos, un

trastorno psiquiátrico, la mayoría trastornos afectivos o de ansiedad, hay otros estudios que han demostrado que cuando la morbilidad psiquiátrica aumenta cuando la gravedad o el área de la lesión aumenta. ⁴⁷

La prevalencia de la morbilidad psiquiátrica que fue evaluada por algunos investigadores en los pacientes con vitíligo fue del 16,2%; prevalencia de depresión fue del 10% y de ansiedad fue del 3,3%. El 34% de los pacientes que tienen vitíligo desarrolló morbilidad psiquiátrica, en un estudio realizado en la India. ⁴⁸

Otro estudio realizado en 198 pacientes con diagnóstico de vitíligo, en el departamento de Dermatología del Hospital Universitario José E González, de Monterrey, Nuevo León, México, en el cual se obtuvo que pacientes con antecedente familiar de vitíligo tienen mayor riesgo de padecerlo antes de los 30 años, así también entre las enfermedades con mayor asociación se encontraron las tiroideas con un 22.2%. Un alto porcentaje de pacientes, manifestaron que un evento de estresante estuvo asociado al inicio de la enfermedad. ⁴⁹

2.4.5 Impacto en la calidad de vida

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la calidad de vida como una percepción de su posición en la vida, abarcando cultura y valores, relacionado a sus objetos, expectativas, estándares y preocupaciones. La calidad de vida se mide en tres dominios: funcionamiento físico, estado psicológico, e interacción social, es importante evaluar la calidad de vida para el estudio de los aspectos no clínicos de la enfermedad, limitaciones psicológicas, elegir un tratamiento adecuado y la relación médico-paciente. ⁵⁰

Aunque el vitíligo es considerado como un problema dermatológico inofensivo, en países como la India es considerado un problema ya que puede conducir a exclusión social, siendo un problema para la mujer joven para que pueda casarse, repercutiendo como un problema social. Varios estudios han documentado el impacto psicosocial que el vitíligo implica en los pacientes, derivando en varios trastornos como depresión, ansiedad, ira y vergüenza. Un estudio realizado en 245 pacientes, los cuales estaban diagnosticados con vitíligo generalizado, presentó una calidad de vida baja en relación con la salud mental, siendo una gravedad mayor en comparación con otras lesiones dermatológicas. ⁵⁰

Se realizó un estudio, basado en un cuestionario de escala de impacto de vitíligo-22 (VIS-22) con la participación de 100 pacientes, en el cual los pacientes solteros se obtuvo

una puntuación alta en comparación con los casados, en contraste a un estudio iraní, donde los pacientes casados reflejaron mayor impacto en su calidad de vida debido a regímenes políticos.⁵¹

El vitíligo afecta al individuo de forma negativa, se ha definido que la calidad de vida en estos pacientes, está relacionada con varios factores, sobre todo el inicio de la enfermedad a una edad temprana se ha relacionado con peores niveles de calidad de vida. Se ha reportado que la severidad del vitíligo con la severidad de la depresión, el estigma relacionado al trastorno podría presentar una amenaza para el rápido desarrollo de una enfermedad o trastorno mental, acompañado de bajos niveles de calidad de vida.⁵²

2.4.6 Estudios comparativos con otras enfermedades dermatológicas

La bidireccionalidad entre los trastornos mentales y enfermedad médica, requiere de más estudios que permitan al psiquiatra la detección temprana de este tipo de trastornos en especial en afecciones en la piel. Las enfermedades de la piel tienen especial valor en pacientes con trastorno dermatológico crónico, este tipo de manifestaciones conllevan a emociones angustiantes que resultan en depresión u otras enfermedades psiquiátricas, como el estrés y cuadros de ansiedad.⁵³

Entre algunas de las enfermedades involucradas incluyen tales como el acné, psoriasis, vitíligo, dermatitis atópica, urticaria y angioedema, considerando varios factores psicológicos y pacientes que están en mayor riesgo morbilidad. Se incluyó en una investigación tres condiciones dermatológicas comunes que son vitíligo, psoriasis y alopecia areata (AA), en 150 pacientes egipcios con edades entre 18 y 65 años.⁵⁴

Respecto a la morbilidad psiquiátrica fue detectada en un 34% para pacientes con vitíligo, 38% psoriasis y 36% en pacientes con AA, se implementaron cuestionarios y escalas para ansiedad y depresión, la ansiedad fue detectada en el 14% de los pacientes con vitíligo, 12% psoriasis y 24% en pacientes con alopecia areata. Respecto a depresión el resultado fue alto en vitíligo con 24% y psoriasis 30%, alopecia areata con un 16%. La diferencia entre los resultados sobre la prevalencia de ansiedad y depresión en distintos estudios, podría estar relacionado a los cuestionarios de diagnóstico utilizados, la selección de pacientes, y ciertas diferencias de los caracteres de la población a estudio.⁵⁴

El comportamiento de este tipo de afecciones cutáneas tiene variaciones dependientes de factores de riesgo tanto genéticos como ambientales, y emocionales. En

un estudio realizado en el Hogar de Ancianos Humberto Álvarez en Cárdenas, México, se verificó la prevalencia de estas enfermedades, siendo el vitíligo presente en el 1.69% de los pacientes adultos mayores.⁵⁵

El vitíligo y la alopecia areata han sido definidos como trastornos psicocutáneos, debido a la importancia de factores psicológicos incluidos en su patogenia. Es por eso parte importante de una guía respecto al tratamiento psicodermatológico que se pueda brindar al paciente. Fue aplicado el cuestionario de análisis clínico (CAQ), a una población de pacientes que asistieron a consulta de dermatología, de 15 individuos, 7 tenían diagnóstico de alopecia areata y 8 vitíligo, 10 de sexo femenino y 5 masculino.⁵⁶

Siendo evidente como el rasgo psicológico de mayor prevalencia la depresión con un 62% en pacientes con vitíligo y el grupo de alopecia areata un 37%, el 57% de los pacientes con vitíligo el 37% presentaron rasgo hipocondriaco. Esto conlleva la importancia de incluir apoyo psiquiátrico en conjunto al tratamiento dermatológico para mejorar la calidad de vida y la evolución de la enfermedad dermatológica.

Se ha podido constatar que, en la mayoría de los pacientes, las lesiones han incrementado luego de un evento estresante significativo, generando un impacto psicosocial importante, siendo los trastornos psiquiátricos, depresión y ansiedad los más frecuentes, evidenciados en la mayoría de estudios, las personas se sienten más ansiosas por su aspecto y en las diferentes etapas de aceptación aumenta el estigma por cambiar su apariencia y se refleja en baja autoestima y depresión. Pero para comprender los aspectos relacionados con la etiología de los trastornos psíquicos se debe entender la importancia que juega el sistema inmune y el cerebro, en el desarrollo de afecciones cutáneas.

CAPÍTULO 3. NEUROTRANSMISORES

SUMARIO

- Mecanismos psicósomáticos
- Psicoimmunología
- Estrés e inmunidad

La provocación de lesiones cutáneas se ha descrito también por factores psicológicos que no descartan el origen bioquímico, esta información es enviada a través de los neurotransmisores que se sintetizan localmente. Esto genera una respuesta del sistema nervioso ante el estrés.

3.1 Mecanismos psicósomáticos

3.1.2 Neuromoduladores cutáneos

Dentro de los neuromoduladores y neurohormonas se han descrito alrededor de 25 en la piel de los humanos. Un buen número de ellos son los neuropéptidos. La cantidad de estos siempre será dependiendo la funcionalidad del individuo de la enfermedad y su localización. Estos pueden crearse por las fibras nerviosas y un gran número de células del sistema inmune y de la dermis, por lo tanto, la mayoría de las células cutáneas tienen receptores para los neuromoduladores.⁵⁷ Existen otros órganos importantes en los que su función es primordial.

3.1.3 Péptidos en el sistema nervioso

Existen un gran número de péptidos que fueron originalmente caracterizados en tejido neuronal. Estos péptidos fueron determinados en el eje hipotalámico y la liberación de hormonas; otros péptidos fueron identificados en el sistema nervioso central. La regulación de estos péptidos neuronales es gobernada por un componente neuronal y metabólico que funcionan como mediadores entre las neuronas, actuando como neurotransmisores. En el caso de la piel y otros órganos regulan múltiples factores que afectan los tejidos de origen.⁵⁷

3.1.4 Características de los péptidos neuronales

La identificación de estos péptidos ha ido mejorando con el tiempo por los métodos de inmunohistoquímica que han sido utilizados. La clasificación de alguno de estos péptidos se realizó para confirmar su implicación en el eje hipotalámico en especial en la región anterior, situación que hasta ahora ya se tiene un mejor conocimiento sobre sus efectos y actividad extrahipotalámica. Por ejemplo, las neurohormonas vasopresina y oxitocina, tienen efectos en otros lugares adicionales, no solo en la región posterior de la neurohipófisis. Otros como la sustancia P, péptido inhibidor vasoactivo (VIP), las encefalinas y la somatostatina fueron inicialmente descritas en el tejido neuronal.⁵⁷ y se han descrito a nivel de las lesiones en el vitíligo.

Existe una gran concentración de péptidos en la glándula pituitaria y en el tracto gastrointestinal por la necesidad de los tejidos de controlar sus procesos hormonales. Y así como las hormonas son transportadas por la circulación, se evidencia su elevada concentración en los órganos diana.⁵⁷ En estos órganos tienen como efecto la transmisión de señales locales y hacia el sistema nervioso central. Muchas de las células de la piel pueden contener marcadores de neuronas o receptores para neurotransmisores.

3.1.5 Evolución de los péptidos cerebrales

Para entender mejor el papel tan importante que estos péptidos tienen en el sistema humano es fundamental mencionar que los elementos anatómicos del tejido endocrino y sus glándulas son primitivos. La evidencia científica postula que la presencia de tejido neuronal fue hasta el apareamiento de las esponjas, vestigio primitivo de la evolución, en donde estas moléculas funcionaban como un sistema de señales entre los órganos. Esto da la certeza que estos mensajeros probablemente se originaron antes de que los sistemas glandulares y neuronales aparecieran. Los receptores de estos péptidos también fueron evolucionando en los mamíferos ya que en otros seres los mismos han demostrado ser encargados de regular otras funciones; tal es el caso de la prolactina que se presentó en un orden 448 de familias de peces, donde el papel principal es la homeostasis de los fluidos y en el hombre es de regular la secreción del epitelio de la glándula mamaria.⁵⁷

La secuencia de los péptidos se ha conservado en el transcurso de la evolución. Esta secuencia principia funcionalmente en las porciones activas de una misma molécula que cambia en relación al péptido. Lo que explica por qué la secuencia común muchas

veces hace que varias funciones sean similares para diferentes péptidos. El péptido más antiguo en haberse conocido es el VIP (péptido inhibidor vasoactivo).⁵⁷

3.1.5 Características en la síntesis

Es importante demostrar que los péptidos son estructuralmente similares sin importar los tejidos y las especies que los sintetizan. Ya que la síntesis parece estar gobernada generalmente por los mismos mecanismos descritos para todas las hormonas polipeptídicas. Posteriormente a la escisión proteolítica que se da a partir de una molécula precursora, la síntesis inicia en los ribosomas que se encuentran cerca de donde se secretan en el axón terminal para su reciclaje posterior.⁵⁷

El término procesar se ha descrito para la liberación del péptido activo desde su precursor por una enzima proteolítica. Y está demostrado que muchas de estas modificaciones ocurren en el aparato de Golgi. Los estudios más específicos demuestran que el prototipo precursor es la proopiomelanocortina. Este péptido tiene una larga proyección en los sistemas relacionados al sistema nervioso central. Existen péptidos que parecen tener cuerpos de moléculas en diferentes áreas con proyecciones sistémicas como la sustancia P, VIP, encefalinas, tirotropina, colecistocinina y somatostatina. Estos péptidos se presentan en nervios periféricos.⁵⁷

3.1.6 ¿Dónde se originan los neuropéptidos?

Algunos péptidos como la colecistocinina y el péptido inhibidor vasoactivo han demostrado tener concentraciones elevadas en el área cortical. Otros han presentado elevadas concentraciones en el hipotálamo. Pero se conoce que muchas de las células involucradas en procesos inmunes y celulares también los sintetizan.⁵⁷ Por lo que muchas de estas se encuentran a nivel de todo el organismo en especial en las enfermedades autoinmunes en los órganos afectados, como es el caso de las enfermedades cutáneas. En la cara epidérmica de las células de Merkel probablemente se sintetizan neuromoduladores secretados por la fusión de gránulos en las vesículas neurosecretoras.

3.1.7 Efectos en el sistema

La mayor cantidad de evidencia supone que la sustancia P, las encefalinas y opioides relacionados, tienen efectos en la espina dorsal, lo que podría explicar su acción analgésica y la transmisión de señales. Demostrando que cierto número de péptidos están presentes en todos los niveles de la vía del dolor.⁵⁷ En la piel, un órgano muy importante

para la nocicepción, la presencia de estos es esencial a nivel de las células mecanorreceptores.

La oxitocina se reporta que tiene efectos contrarios a la vasopresina en el sistema. Se ha sugerido que los efectos de la vasopresina son mediados por interacciones con el sistema central de catecolaminas que también ha demostrado tener efectos secundarios en la regulación de la presión arterial. Las alteraciones de estos péptidos relacionados con la propiomelanocortina y vasopresina estimulan la secreción medular de catecolaminas. Es por esto que muchos estudios sugieren un rol importante de estos péptidos en la función cognitiva con respuestas específicas⁵⁷. Sobre todo, en la respuesta psicológica que involucra activación en muchos casos del sistema de alerta y vigilia. En las células de Langherhans, se produce propiomelanocortina precursora en la síntesis de neuropéptidos, logrando la autorregulación de estas funciones.

3.1.8 Mecanismo de las proteínas moleculares expresadas por neuronas

La relación entre el sistema nervioso central y el sistema inmune está representada por el eje hipotálamo- hipófisis- adrenal, que secretan la corticotropina al sistema autónomo, el sistema nervioso central y el sistema inmune; que se comunica a través de neurotransmisores, citoquinas y hormonas neuro endocrinas. Las neuronas utilizan señales químicas para comunicar la información a través de la liberación de neuropéptidos, neurotransmisores cannabinoides y gases como el óxido nítrico.⁵⁸

La mayor cantidad de células inmunes tiene una superficie de membrana con receptores para neurotransmisores, péptidos y hormonas. Estas actúan directamente influenciadas por estos receptores o en la activación a través del sistema nervioso central. Con relación a las citoquinas muchos trastornos psiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia causan alteraciones inmunológicas en el comportamiento asociado a los cambios inmunológicos.⁵⁸

Los linfocitos tienen receptores de liberación para neuropéptidos por los nervios periféricos. Por ejemplo, la sustancia P, la somatostatina, el péptido inhibidor vasoactivo y los opioides también tienen receptores de catecolaminas que activan los receptores alfa uno, alfa dos y beta dos que inducen a la estimulación de la inmunidad y elevación de Inmunoglobulina M. Los neuropéptidos también activan a las células mediadoras de la inmunidad estimulando su liberación a través de los linfocitos T por ejemplo, interleucina 2, proliferación de macrófagos, la célula natural killer (NK).⁵⁸ Estas células de la inmunidad se

ven involucradas en la enfermedad del vitíligo y se encuentran relacionadas con las teorías autoinmunes de los melanocitos.

Los neurotransmisores son químicos endógenos que modulan las señales entre las neuronas y otras células. Se han identificado aproximadamente 50 químicos que funcionan como neuropéptidos activos que actúan como neurotransmisores. No todos los neurotransmisores son igual de importantes pero los péptidos neuro activos constituyen una actividad importante. Por ejemplo, la sustancia P y el neuropéptido Y, ejercen su efecto alterando las acciones de los neurotransmisores ⁵⁸. Existe un contacto directo de las proyecciones nerviosas de la piel en las capas de la hipodermis, dermis y epidermis. Estas neuronas cutáneas a través de los axones terminales contienen vesículas neurosecretoras y estas puede considerarse como sinapsis.

En humanos el sistema nervioso puede liberar catecolaminas y su efecto en la inmunidad puede ser diferente dependiendo del órgano y la concentración. Existen también diferencias en otros animales donde la estimulación beta dos adrenérgica provoca la predominancia de los linfocitos Th2. La respuesta aguda a los beta 2 adrenérgicos agonistas con concentraciones bajas, incrementa a los NK, a los T CD8 y las catecolaminas también disminuyen a los linfocitos T CD4, pero no afectan a los linfocitos B. ⁵⁸

3.1.9 Neuropéptidos y marcadores neuronales de inmunorreactividad

Es importante mencionar la teoría neuronal que ha sido muy controversial sobre todas las demás, explicando la génesis del vitíligo en estudios ultraestructurales y bioquímicos reconociendo que fueron hechos en muchos pacientes con enfermedad del vitíligo de forma segmental y parcheada. La inervación fue enfática al momento de los estudios de trasplante en donde la piel pigmentada a no pigmentada tomaba características en el lugar que era injertada. Los estudios microscópicos y ultraestructurales en humanos demostraron un contacto directo entre las fibras nerviosas y los melanocitos en el vitíligo y los cambios distróficos en los nervios y en sus terminales. ⁵⁹

En un estudio realizado en pacientes con vitíligo, se encontró que, de las biopsias tomadas, los resultados demostraban que existía actividad inmunorreactiva alterada entre los neuropéptidos y los marcadores generales en las lesiones, especialmente en las áreas marginales del vitíligo. ⁵⁹

Neuropéptido Y: Las fibras nerviosas reactivas al neuropéptido Y fueron mayores en el área lesionada en al menos la mitad de los pacientes. El incremento fue principalmente en la sangre que se encontraba en los vasos de la dermis. Finalmente, las fibras también fueron vistas activas en la unión dermoepidermis alrededor de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos.⁵⁹

Péptido vasoactivo gastrointestinal: La inmunorreactividad en las fibras nerviosas con el VIP fue muy similar a los pacientes normales y a los lesionados por lo que se encontraba principalmente alrededor de las glándulas ecrinas sudoríparas y la porción reticular de la dermis. Dos biopsias de 12 pacientes fueron positivas evidenciando un incremento mínimo en las áreas delimitadas por la lesión.⁵⁹

Sustancia P: Fue encontrado en las fibras de la dermis, ocasionalmente en la unión dermoepidermis y alrededor de los vasos sanguíneos sin muchas diferencias en relación a los grupos control.⁵⁹

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): Demostró el mismo patrón de distribución de la sustancia P, pero en mayor medida. Adicionalmente fue encontrado ocasionalmente alrededor de las glándulas ecrinas sudoríparas.⁵⁹

Por lo que en este estudio se menciona que si existe una alteración en las señales inmunorreactivas relacionadas con el neuropéptido Y especialmente alrededor de las lesiones y en los vasos sanguíneos que rodean la dermis en los pacientes con vitíligo. Y el VIP tiene actividad, pero en menor medida, así como el CGRP que también como la SP no fueron significativos.⁵⁹

Los neuropéptidos, en particular el NPY, durante la enfermedad del vitíligo tienen una liberación ya sea endógena y exógena por estímulo. En acción de estas respuestas los péptidos pueden iniciar una cascada de reacciones incluyendo aquellas que involucran al sistema inmune, liberando la destrucción de los melanocitos. Los efectos de los neuropéptidos en las células inmunes pueden ser estimulados o inhibidos por los linfocitos observados en la dermis en los cortes histológicos, ya que demostraron que son atraídos por algunos neuropéptidos, en la enfermedad de vitíligo. Así como la vasoconstricción y las alteraciones de la sudoración en el vitíligo, que son mediadas por los neuropéptidos incluyendo el neuropéptido Y.⁵⁹

Este neuropéptido fue aislado y encontrado que coexiste con la noradrenalina en los nervios de la piel humana y que ejerce una función local autonómica. Se le han atribuido muchas acciones como funciones vasculares, respuesta muscular, alteraciones en la homeostasis del sistema inmune. Esto puede resultar de una estimulación o de una inhibición por parte del sistema simpático y que también ejerce efectos en las células, en los mastocitos y granulocitos.⁵⁹

Además, el estrés psicológico juega un papel importante en el vitíligo y el ataque inicial es exacerbado por los efectos psicoemocionales, elevando los niveles neuroendocrinos y los neurotransmisores autonómicos afectando las células inmunes. Además, esto además produce activación de porciones especiales del cerebro ricas en estos neuropéptidos, alterando su concentración en todo el sistema nervioso y descendiendo a través de las fibras hasta la piel.⁵⁹

3.2 Psiconeuroinmunología

Poco a poco se ha ido fortaleciendo si existe o no una conexión cercana entre el sistema nervioso y el sistema inmune, además ha crecido el soporte científico que apoya la variedad que existe entre el comportamiento y las distintas respuestas inmunes. Por ello se han desarrollado cuatro líneas evidentes de convergencia donde se conectan estos sistemas.⁶⁰

Primero, el sistema nervioso central altera el sistema inmunológico a través de las intervenciones del hipotálamo. Segundo, el sistema simpático inerva el bazo y otros órganos linfáticos incluyendo la piel. Tercero, los cambios en las hormonas o transmisores producen cambios en las funciones inmunes y viceversa. Y, por último, estas células linfáticas expresan una variedad de receptores hormonales y transmisores que están ligados a respuestas neuroquímicas. Por lo que la comunicación entre el cerebro y el sistema inmune es bidireccional señalando que una vía importante puede ser a través del nervio vago, a través de las interleucinas-6 (IL6) e interleucina-1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral alfa.⁶⁰

La mayor cantidad de literatura se ha enfocado en los caminos neuronales que activan interna o externamente las señales neurosensoriales por estrés en el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal y el eje del sistema simpático nervioso. Las señales neurosensoriales son procesadas por los núcleos para ventriculares en el hipotálamo y en el locus

cerúleos en el centro noradrenérgico. En respuesta al estrés el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina y arginina vasopresina.⁶⁰

Desde los núcleos para ventriculares la hormona liberadora de corticotropina a través de los conductos eferentes por las proyecciones del sistema noradrenérgico del cerebro y la espina dorsal, activa el eje central liderando la liberación de péptidos. Desde la glándula pituitaria se produce la escisión de la molécula precursora de proopiomelanocortina, la hormona adrenocorticotropa más notable. Esta induce la liberación de glucocorticoides de la coraza adrenal.⁶⁰

La activación del sistema noradrenérgico resulta en la secreción probable de norepinefrina y a través del sistema nervioso simpático también la epinefrina; esto tiene efectos inmunes profundos. La literatura claramente nos demuestra que el estrés tiene un efecto inmune y no es de forma unidireccional, también depende de su magnitud⁶⁰. Por lo que todas las vías de respuesta a nivel sistémico se ven afectadas en tanto se la magnitud del estímulo del trastorno psiquiátrico. Esto puede influenciar en el mantenimiento de las condiciones inmunológicas adecuadas para reducir la progresión de la enfermedad.

3.2.1 Relación funcional entre el sistema nervioso y la piel

Esta descrita la asociación entre los nervios de la piel y las células funcionales de las capas de la dermis. Las células de Merkel están implicadas en la colocación directa en la posición de las terminaciones nerviosas y envían información de su posición dentro del organismo. Con lo que se explica cómo la noradrenalina produce una reducción de los queratinocitos y modifica el ciclo celular.⁶⁰

3.3 Estrés e inmunidad

Durante el estrés las hormonas están involucradas en muchos procesos, se ha comprobado claramente que existe una vía de regulación inflamatoria en las enfermedades. Esta vía está relacionada por el balance entre la inmunidad mediada por células por un lado la humoral y por otro lado el componente inflamatorio de origen neurogénico en tejidos periféricos especialmente en la piel.⁶⁰

El eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático (SNS) representan los sistemas periféricos del sistema de estrés y su activación ocurre con la respuesta del sistema nerviosos central a las estimulaciones neurosensoriales y a las señales del sistema límbico. El eje central de estos componentes se encuentra en la

hormona liberadora de corticotropina en el locus cerúleos, en las vías simpáticas del hipotálamo y el tallo cerebral. Estas regulan las actividades periféricas del eje HHA y el SNS respectivamente. El estrés induce la liberación de corticotropina (CRH) que posteriormente lidera la liberación de glucocorticoides y catecolaminas, afectando la respuesta del sistema inmune.⁶⁰

La respuesta inmune regulada por la presentación de antígenos como los monocitos y macrófagos que cumplen su función como componentes de la inmunidad innata y los linfocitos T cooperadores subclase Th1 y Th2, cumplen funciones adaptativas del sistema inmune. La homeostasis en el sistema inmune es ampliamente dependiente de las citoquinas y mensajeros químicos entre las células inmunes que juegan un papel crucial, mediando la inflamación y la respuesta inmune. Th1 son las primeras células en secretar interferón- γ (IFN- γ), interleucina -2 (IL2) y factor de necrosis tumoral alfa, que promueve la inmunidad mediada por células en donde los Th2 liberan la producción de citoquinas, principalmente interleucina-4 (IL-4), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-3 (IL-3) que retroalimenta la respuesta positiva del sistema humoral. Además, produce el incremento de los mastocitos y eosinófilos, así como la diferenciación de las células B a anticuerpo secretores y la conversión de las inmunoglobulinas.⁶⁰

Durante la progresión del vitiligo la red neuroinflamatoria puede generar procesos de autosustentabilidad. Especialmente en las fases iniciales cuando los melanocitos están presentes en la epidermis, IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estos liberan una serie de estímulos elevados como IL-8 la expresión liberadora de melanocitos que inducen la queratosis y la apoptosis de los melanocitos. Estas mismas células senescentes generan una elevada concentración de señales proinflamatorias IL-1 y TNF que incrementan la respuesta inflamatoria de la piel.⁶¹

3.3.1 Estado del sistema nervioso cuando se produce una enfermedad en la piel

La función que desempeña el sistema nervioso en la piel es importante en particular con los trastornos inflamatorios o autoinmunes, ya que existe acción directa de sus efectos sobre las células inmunes a través de los neurotransmisores. Esta fuerte evidencia se fundamenta también por los efectos benéficos de las terapias psiquiátricas o de fármacos psicotrópicos que muestran efectos beneficiosos para algunos pacientes. Fuera de la existencia de si el paciente tenga estrés o no, siempre existen alteraciones psiquiátricas en al menos dos tercios de los pacientes. Dentro de los neuromoduladores y neurohormonas

como la estimulante de los melanocitos, y la hormona adrenocorticotrópica. La mayor parte de ellos, así como los neuropéptidos, sustancia P, neuropéptido Y, péptido inhibidor vasoactivo y péptido relacionado con el gen de la calcitonina demuestran que su concentración en la piel varía entre 0.1 y 5.5 mmol/g de en las capas de la piel. ⁶¹

3.3.2 Respuesta de la piel ante el estímulo del estrés

La piel también desarrolla un sistema funcional periférico asociado al eje HHA donde la corticotropina, la adrenocorticotropina y los receptores se producen en la piel. La corticotropina es producida también a nivel de los queratinocitos y melanocitos ante el estímulo del estrés. Se identifica que los melanocitos responden a la señal de la corticotropina por la vía de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) liderado por la adrenocorticotropina y la producción de corticosterona que también se ha detectado en las células de Langerhans (CL), monocitos y macrófagos.

La función de la corticotropina en la piel es diversa y en algunas células específicas. En los mastocitos induce la desgranulación lo que incrementa la permeabilidad endotelial aumentando las propiedades inflamatorias. También dirige selectivamente el factor de crecimiento endotelial que promueve la angiogénesis. En los melanocitos produce la inhibición de factor nuclear potenciador de las cadenas largas kappa de las células B activadas (NF-kB) bloqueando fases de respuesta ante las células dañadas.

3.4 Regulación del Sistema nervioso en el eje hipotálamo hipófisis adrenocortical ante el estrés

La respuesta al estrés representa una reacción integrada de mecanismos que han sido ampliamente definidos en la regulación de la homeostasis. La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical representa la respuesta hormonal primaria de los efectos psicológicos en respuesta al estrés. A través de la liberación de los glucocorticoides, este eje moviliza energía del organismo que asegura los recursos necesarios para enfrentarse a los insultos físicos o predictivos del estrés. La respuesta adecuada al estrés es apropiada, así como inapropiada su respuesta prolongada. El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es activado por numerosos procesos fisiológicos desarrollados en diferentes estados de las enfermedades. ⁶²

Los glucocorticoides son utilizados para movilizar apropiadamente la energía necesaria en la respuesta. El cerebro y la hipófisis, trabajan por medio de receptores para

los glucocorticoides y mineralocorticoides. A través de estos mecanismos de ligando receptor y transcripción se altera la producción de factores que codifican los genes.⁶³

El control de los glucocorticoides es liderado a través de los mismos y su retroalimentación varía según los niveles a los que se expone el eje HHA. Es importante considerar estos aspectos sobre la reactividad a la respuesta del estrés por el contexto de su activación y control.⁶⁴

3.5 Desempeño del eje HHA en la generación de la respuesta al estrés

La respuesta del estrés es en función de la interacción entre tres órganos distintos, cada uno de estos tiene su propia forma de autorregulación a través de los glucocorticoides. Se ha identificado la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que produce la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Entendiendo que la ubicación de las principales neuronas involucradas en la liberación de CRH se encuentran en área dorso medial parvocelular y la división entre el núcleo paraventricular. Estos son los primero en responder ante la respuesta al estrés. Estas neuronas se proyectan hacia la eminencia media donde la CRH, así como otros péptidos, son liberados por medio de los plexos venosos a la circulación. Estos péptidos viajan hacia la hipófisis donde se unen a receptores que en este caso producen la liberación de ACTH.⁶⁵

La unión de la CRH a las proteínas G transmembrana se produce a través del receptor R2 (CRHR1) que activa el adenilato ciclasa produciendo la liberación de la ACTH. La CRH es importante para la liberación basal e inducida de ACTH por estrés. Existe también liberación marcada de vasopresina por medio de las terminaciones nerviosas de la eminencia media. La vasopresina trabaja también complementando la acción de la CRH para la liberación de ACTH.⁶²

La unión de CRH también produce incremento en la transcripción del gen de la proopiomelanocortina (POMC) que incrementa la liberación de ACTH. La activación de la POMC es dependiente del tipo de estímulo estresor que causa la liberación inicial de la respuesta al estrés. Una vez sintetizada la POMC es convertida a la ACTH por una convertasa, luego es empacada para su liberación por exocitosis al sistema circulatorio.⁶²

En la corteza adrenal actúa la ACTH en el receptor de melanocortina MC2R en la zona fasciculada, produciendo una reacción por medio del adenilato ciclasa dependiente de los niveles de AMPc. Esto que causa un incremento de la biosíntesis de colesterol, como

se conoce esta molécula cumple la función de precursora para la mayoría de esteroides incluyendo a los mineralocorticoides y glucocorticoides.⁶²

La sensibilidad adrenal incrementa con la exposición crónica a los estímulos de estrés, lo que sugiere un control simpático. En los hombres que padecen de estrés por cirugía puede resultar en una liberación prolongada de cortisol sin la liberación de ACTH, lo que también se acompaña de una marcada elevación de citoquinas. Se conoce que las citoquinas directamente elevan la liberación adrenal de glucocorticoides.^{66,67}

La liberación adrenal de glucocorticoides es de forma pulsátil bajo condiciones basales y mantenidas. Sin embargo, en la respuesta aguda al estrés, está claro que la magnitud de la respuesta será mucho mayor que la del estímulo basal, lo que genera que el estrés producido en la fase inicial provoque una mejor respuesta del incremento de glucocorticoides y se vea disminuido en la fase de descenso consecuentemente.⁶²

3.6 Dinámica de la respuesta del eje hipotálamo hipófisis adrenal ante el estrés.

La activación temporal del eje depende de la duración del estímulo de estrés y la modalidad. La activación aguda produce una eficiente respuesta del eje con un efecto de retroalimentación adecuado que termina la respuesta tras el estímulo. Generalmente la respuesta da comienzo con el pulso de ACTH, que se da en minutos y que dura relativamente un corto periodo de tiempo. La duración dependerá de la cantidad de estímulo y la intensidad, así como de la retroalimentación. Además, la respuesta de los glucocorticoides permanece por largo tiempo debido a la necesidad de la síntesis de novo para la producción adrenal. Con el tiempo el curso depende de la combinación activa y pasiva de retroalimentación y degradación, respectivamente.⁶²

3.7 Activación neuronal del eje HHA en respuesta del núcleo paraventricular (PVN) como respuesta al estrés

Las neuronas del tronco encefálico, principalmente las de los núcleos y el núcleo del tracto solitario son requeridas para la activación normal del eje HHA. Estas neuronas son receptoras de señales aferentes provenientes del nervio vago y del sistema simpático, así como de señales locales de inflamación que proveen una rápida respuesta a los insultos fisiológicos. El grupo celular noradrenérgico A2 y adrenérgico C2 en el espaciador no transcribible de la molécula de ADN (NTS), inervan la producción de CRH en el PVN, con lo que tienen un rol clave en la activación del eje.⁶⁸

Con esto el PVN se considera el objetivo de muchas señales excitadoras de los neuropéptidos, incluyendo el neuropéptido Y. Esta inervación peptídica proviene de las señales viscerales que pueden activar en parte al eje en respuesta a la alteración en el balance de fluidos, electrolitos, alteraciones cardiovasculares y desbalances metabólicos. Es clave mencionar que los neuropéptidos se encuentran localizados en asociación con los clásicamente llamados neurotransmisores. Sin embargo, se ha visto que los neuropéptidos tienen mayor actividad, así como un sitio de acción más lejano. Se asume que los neuropéptidos tengan un mayor impacto que los neurotransmisores clásicos en la excitación de las neuronas CRH.^{69,70}

Las citoquinas otro factor importante que precipita la respuesta del eje HHA a nivel del PVN, pues se ha visto que se incluyen en la síntesis de prostaglandinas que se liberan desde las células endoteliales que vascularizan densamente PVN.⁷¹

Esta respuesta del cuerpo ante el estrés viene de la activación de los sistemas simpático, renina angiotensina aldosterona e hipotálamo hipófisis adrenal. Esto puede contribuir a las alteraciones en el sistema inmune, producción de radicales libres de oxígenos y daño a nivel del ácido desoxirribonucleico (ADN). Este daño puede ser acumulativo a nivel celular por los procesos de reparación celular en donde el ADN juega un papel importante en la disminución de la capacidad del cuerpo para regenerara funciones de algunos tejidos. Los estudios científicos han demostrado que todo este daño acumulado y que afecta a nivel del ADN causado por inflamación y radicales libres resulta en una progresiva falla relacionada con el transcurso del tiempo que impiden responder adecuadamente al estrés celular. Además, el daño específico a los promotores de los genes encargados del mantenimiento incluidas enzimas antioxidantes y reparadoras del ADN. En la piel, los radicales libres no controlados pueden destruir estructuralmente a las células.

La activación prolongada del sistema autónomo y bajo el estrés crónico puede provocar una disminución en la capacidad del sistema inmune para responder apropiadamente a los estímulos psicológicos agudamente. Sin embargo, los ciclos repetitivos de estos estímulos de forma crónica que involucran inflamación y enfermedad asociado a un nivel persistente de catecolaminas y glucocorticoides inducidos por el estrés pueden producir una baja en la función de los queratinocitos y fibroblastos.

De forma contraria es importante mencionar que el estrés crónico puede causar inmunosupresión en el contexto de un estado inflamatorio en la interacción con el HHA y el

sistema de respuesta hormonal. Reconociendo que los glucocorticoides son caracterizados por ser inmunosupresores la liberación de renina y angiotensina en respuesta al estrés crónico puede permitir que se asocie un estado proinflamatorio en el contexto de la inmunosupresión. Por lo que esta elevación persistente de glucocorticoides produce una activación de mecanismos relacionados que permiten la perpetuación del estado proinflamatorios de bajo nivel, inclusive mientras la respuesta inmune adaptativa permanece suprimida por la liberación persistente de glucocorticoides. Condición que se ampliamente relacionada en la fisiopatología del vitíligo.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En este capítulo se presenta el análisis de esta revisión bibliográfica, resaltando el objetivo principal que es determinar la relación entre el vitíligo y los trastornos psiquiátricos, la complejidad está en determinar la dirección de la causalidad, si la presencia de alteraciones psiquiátricas es capaz de exacerbar la condición dermatológica o si la condición cutánea provoca el desequilibrio a nivel psiquiátrico.

La asociación del vitíligo con los procesos neuronales de respuesta fisiológica ante los estímulos externos se ha estudiado sin embargo no a profundidad, descubriendo que dentro la gama de procesos involucrados a nivel central y periférico. Existen distintos mensajeros neuronales que forman parte de esta respuesta y que han sido distintamente abordados en el transcurso de la historia científica. Resaltando que hasta el momento partiendo desde su base molecular aparecen dentro del sistema nervioso, donde se llevan a cabo muchas de las patologías psiquiátricas. Además, existen neuropéptidos que se han visto involucrados en las células de la piel y a nivel central, y que a través de estudios se ha identificado en pacientes con vitíligo que sus niveles se encuentran elevados, refiriéndonos al mencionando neuropéptido Y. Relacionado estas supuestas observaciones se determinó la existencia del neuropéptido Y en las áreas lesionadas en pacientes con vitíligo, considerando que la presencia de estos neuropéptidos sea por liberación endógena o exógena por estímulo. En las que se ha llegado a determinar respuestas inmunes involucradas. La conexión entre el sistema nervioso e inmune se ha interpretado en distintos niveles. Primero bajo la intervención del Sistema Nervioso Central (SNC) donde altera la reactividad del sistema, segundo a través de los órganos linfoides incluyendo la piel y tercero los cambios hormonales y los niveles que producen cambios inmunes. Estos cambios inmunes tienen vías bidireccionales; una de ellas es través del vago y de las citoquinas IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa.⁵³

Por lo que se considera que estos procesos están involucrados en el desarrollo y la homeostasis de los organismos desde su origen y evolución. No siempre bajo la línea del sistema nervioso, tan complejo como lo conocemos hasta ahora, pero si en el control de las distintas funciones del organismo, y que muchos de estos péptidos compartan mecanismos similares que terminan diferenciándose por la secuenciación terminal en las porciones activas de las moléculas que los conforman.⁵⁷ Por tanto se ha considerado que una de las teorías mencionadas en el origen del vitíligo es la neuronal, y que involucra la inervación de

la piel, demostrando en terapias de retrasplante cutáneo donde la piel retoma las características del área local tras el periodo en el que el tejido nervioso logra reconstruir la redes nerviosas.⁶⁰

Parte de la literatura consultada ha tratado de dejar claro la diferencia que existen con las patologías cutáneas en su aparición o cómo son favorecidas por algún factor psiquiátrico, ya que aún existe confusión con las enfermedades dermatológicas en las que un factor emocional es el que exacerba su producción y las que son secundarias a estos trastornos psiquiátricos. Identificándose como dos situaciones que ameritan un enfoque terapéutico distinto. Luego comprender parte de la etiopatogenia del vitíligo demuestra que la carga genética es la base de su inicio, y esto deriva al desarrollo de emociones negativas contraproducentes en su estilo de vida, en la actualidad aún se siguen realizando investigaciones sobre la relación entre el estrés y el vitíligo, el cual podría dar paso a nuevos tratamientos más específicos. Como se comenta en los capítulos anteriores las alteraciones psiquiátricas más evaluadas en estos pacientes, son la depresión y ansiedad, teniendo un mayor impacto en estos pacientes, la depresión, principalmente por la preocupación de su aspecto, volviéndolos vulnerables. La mayoría de estudios en diferentes países del mundo buscaron grupos de pacientes con diagnóstico de vitíligo, y por medio de herramientas como cuestionarios implementados en psiquiatría obtuvieron variaciones en porcentajes, respecto a género, siendo el sexo femenino el que predominó en relación al sexo masculino, la presión social que representa una de las principales razones para una mala calidad de vida, siendo más expuestos ante situaciones de estrés.⁴¹

Algunos datos sugieren que las personas manifestaron un evento traumático en su vida y factores estresantes y los asocian al inicio de sus lesiones, sin embargo, son pocos los estudios que presentan este tipo de información, poblaciones con cantidades pequeñas y las escalas únicamente presentan punteos en los cuales indican la gravedad del trastorno psiquiátrico y para posibles estudios en el futuro se esperaría profundizar estos estudios para desarrollar causas y si podrían relacionarse a la aparición o gravedad del trastorno cutáneo.

Existen discrepancias en estos estudios utilizados para evaluar la salud mental, como es el caso de India, en los cuales se encontró un mayor porcentaje de depresión, con lo que se atribuyó a que culturalmente estas personas son rechazadas y estigmatizadas culturalmente demostrando un mayor impacto en su personalidad. Con la implementación

de estos cuestionarios de evaluación mental, se menciona el inventario de Beck, siendo el más utilizado en la mayoría de estos estudios, el paciente puede reconocer los aspectos emocionales que se asocian a su forma de ver la enfermedad y de esta manera se van evidenciando posibles factores. El estrés, como se menciona anteriormente con su aparición se desencadenan una serie de eventos en donde se registran cambios en la función del sistema inmune ocasionando la activación de neurotransmisores y varias sustancias que se encargan de las respuestas ante situaciones de alerta, disparando varias respuestas que alteran el comportamiento humano, es aquí donde tiene su probable inicio y/o exacerbación la ansiedad y la depresión. ^{48, 72}

Parte del papel del dermatólogo es reconocer que no es una enfermedad cosmética pues incluye componentes inmunes para los cuales se han obtenido respuesta con el implemento de nuevas terapias, tomando en cuenta que estas enfermedades presentan componentes psiquiátricos es necesario abordar al paciente desde el inicio y así manejar cualquier factor que pueda empeorar o entorpecer la evolución que pueda tener el tratamiento. Con esto se puede demostrar que los test psicológicos podrían ser la clave para captar a estos pacientes, de esta manera se puede medir cuanto afecta la percepción que el paciente presenta y sea clínicamente significativo.

Muchas veces estos pacientes acuden a la consulta con el dermatólogo porque su problema principal es la necesidad de desaparecer sus lesiones cutáneas por completo, y es en este transcurso donde resulta difícil poder referir al paciente con manejo psiquiátrico porque la intención del paciente es tener un tratamiento eficaz que pueda disminuir o erradicar por completo las lesiones. Es aquí en donde surge el interés por incluir herramientas que no sean incómodas para el paciente y así poder reconocer conductas que deriven a un problema psiquiátrico, tomando en cuenta que el vitíligo se caracteriza por lesiones que muchas veces la persona no acude a tiempo para iniciar tratamiento y la evolución de esto resulta a la aparición de más lesiones que muchas veces no pueden ocultarse.

Sin embargo, es importante entender el origen de estos trastornos y como su relación en todos estos procesos bioquímicos de síntesis y respuesta pueden estar fuertemente asociados a la actividad inmune que existe en la enfermedad del vitíligo. Fueron inicialmente encontrados en el tejido neuronal, específicamente en el tejido del eje hipotálamo hipofisario adrenal y en la liberación de hormonas. Es aquí donde el modelo neuro-inmuno-endocrino-cutáneo explica esta relación entre la mente y el cuerpo, y dando

respuesta a los padecimientos dermatológicos que son activados o empeoran por factores a nivel psicológico, esta relación entre la dermatología y psiquiatría nos permite profundizar en la búsqueda de los mecanismos psicológicos y fisiológicos, que finalmente son los que sostienen la respuesta que se obtiene en el papel de los factores psicosociales en la aparición y curso del vitíligo.^{70,71}

CONCLUSIONES

Ante un factor psicológico, el vitíligo involucra alteraciones en la inmunidad acelerando el estrés, ansiedad y depresión que genera una respuesta a nivel cerebral desencadenado por un proceso de activación por neuropéptidos y neurohormonas.

El inventario de Beck como instrumento de evaluación psiquiátrica en los estudios consultados, demostró un mayor índice de severidad en el trastorno depresivo relacionado con el vitíligo.

Se identifica que existe relación entre el vitíligo y los trastornos psiquiátricos, sin embargo, falta una concreta identificación de los mecanismos específicos que se alteran ante el apareamiento de los síntomas.

RECOMENDACIONES

Promover un enfoque psiquiátrico en las clínicas de dermatología para el paciente con vitíligo ante la sospecha de trastornos mentales asociados, de esta forma se lograrán intervenciones tempranas en el manejo integral y diagnóstico, mejorando la calidad de vida este.

Las clínicas de psicodermatología deben proporcionar asesorías periódicas a los pacientes con vitíligo y núcleo familiar cercano, para reconocer conductas depresivas debido a la percepción que tienen los pacientes sobre su enfermedad ya que generan estigmas negativos que alteran el curso de la enfermedad.

Desarrollar nuevas investigaciones por los Institutos de Dermatología para identificar otros neuropéptidos relacionados con la etiopatogenia del vitíligo, ya que constituyen la base fisiopatológica en el desarrollo de terapias que permitan generar un manejo más especializado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saedinezhad F, Firouzkouhi M, Abdollahimohammad A, Rahnama M. The challenges facing with vitíligo: a phenomenological research. *Int J. Pharm Res AlliedSci* [en línea]. 2016 [citado 30 Abr 2020]; 5 (3): 356-364. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Abdolghani_Abdollahimohammad/publication/304423900_The_challenges_facing_with_vitiligo_a_phenomenological_research/links/576ee77408ae842225a88476/The-challenges-facing-with-vitiligo-a-phenomenological-research.pdf
2. Choi D, Isedeh P, Hamzavi I. Vitíligo: A review of the pathogenesis. *J Egypt Women's Dermatologic Soc* [en línea]. 2014 Sep [citado 30 Abr 2020]; 11(3): 145-158. Disponible en: https://journals.lww.com/jewds/FullText/2014/09000/Vitiligo___a_review_of_the_pathogenesis.1.aspx
3. Taïeb A, Picardo M. Vitíligo. *N Engl J Med* [en línea]. 2009 Ene [citado 30 Abr 2020]; 360 (2): 160-169. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp0804388?articleTools=true>
4. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitíligo: A Review. *Dermatol* [en línea]. 2020 Mar [citado 30 Abr 2020]; 2-15. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/506103>.
5. Torres C, Aguilar F. Relación anatómica, clínica y neurofisiológica entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. *Plast y Restauración* [en línea]. 2006 [citado 30 Abr 2020]; 5(1): 75-84. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn061k.pdf>
6. Mento C, Rizzo A, Rosaria M, Muscatello A, Zoccali R, Bruno A. Negative emotions in skin disorders: A systematic review. *Int J Psychol Res* [en línea]. 2019 Sep [citado 30 Abr 2020]; 13(1): 71-86. Disponible en: <http://www.revistas.usb.edu.co/index.php/IJPR/article/view/4078/3548>
7. Molé M, Coringrato M. Actualización sobre el vitíligo. *Dermatol Argent* [en línea]. 2019 [citado 27 Abr 2020]; 25 (2): 50-57. Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1874/1029>
8. Zúñiga Y, González Y, Miyares E. Vitíligo: Hipótesis autoinmune. *Rev Biomédica* [en línea]. 2014 Ago [citado 29 Abr 2020]; 25 (3): 145-155. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2014/bio143e.pdf>

9. Lara FS, María R, Olivera P. Neuropéptidos en dermatología. *Dermatología Mex Rev* [en línea]. 2006 [citado 27 Abr 2020]; 5050(6): 206–17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2006/rmd066c.pdf>
10. López V, Millares C, Fajardo R. Características psicológicas de los enfermos de vitíligo. *RevCub de Psicol* [en línea]. 1995 [citado 29 Abr 2020]; 12 (3): 245-253. Disponible en: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rcp/v12n3/12.pdf>
11. Bidaki R, Majidi N, Moghadam Ahmadi A, Bakhshi H, Sadr Mohammadi R, Mostafavi SA, et al. Vitíligo and social acceptance. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [en línea]. 2018 Jul [citado 29 Abr 2020]; 11: 383-386. Disponible en: <https://www.dovepress.com/vitiligo-and-social-acceptance-peer-reviewed-article-CCID>
12. Nguyen CM, Beroukhim K, Danesh M, Babikian A, Koo J, Leon A. The psychosocial impact of acne, vitíligo, and psoriasis: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [en línea]. 2016 Oct [citado 29 Abr 2020]; 9:383-392. Disponible en: <https://www.dovepress.com/the-psychosocial-impact-of-acne-vitiligo-and-psoriasis-a-review-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
13. Laverde A, Maya A, Londoño A, Arango A, Vásquez E. Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitíligo. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2020 Sep [citado 29 Abr 2020]; 64(3):239-247. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2020/rmd203b.pdf>
14. Paucar P. Relación bidireccional de las patologías cutáneas con los trastornos mentales. *Rev Cient Cienc Méd* [en línea]. 2018 Jul [citado 27 Abr 2020]; 21 (1): 84-89. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332018000100010&lng=en&nrm=iso
15. Tejada C, Mendoza R, Larangeira H, Figueiredo P, Dos Santos V. Impact on the Quality of life of dermatological patients in southern Brazil. *An Bras Dermatol* [en línea]. 2011 Dic [citado 29 Abr 2020]; 86(6): 1113-1121. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000600008.
16. Lanos F, D, Moscoso F. Psicodermatología en la atención primaria. *Rev Hosp Clin Univ Chile* [en línea]. 2016 [citado 29 Abr 2020]; 27: 27-34. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/781.pdf>
17. Rodríguez C, Arenas R. El vitíligo, una enfermedad estigmática: un recorrido a través de su historia. *Med Cutan Iber Lat Am* [en línea]. 2011 [citado 23 Mayo 2020]; 39 (6): 278-282. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2011/mc116i.pdf>
18. Trujillo M, Gómez L. Vitíligo. *Rev Asoc Col Dermatol* [en línea]. 2009 Jun [citado 23 Mayo 2020]; 17 (2): 76-86. Disponible en: <https://revistasocolderma.org/sites/default/files/vitiligo.pdf>

19. Salinas M, Sánchez C, Cantú C, Ocampo J. Vitíligo: factores asociados con su aparición en pacientes del noreste de México. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2014 [citado 24 Mayo 2020]; 58: 232-238. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2014/rmd143d.pdf>
20. Pimentel C, Puig L, Alomar A. Vitíligo. Despigmentación cutánea. *Dermatol* [en línea]. 2002 Abr [citado 26 Mayo 2020]; 16 (4): 61-68. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-vitiligo-despigmentacion-cutanea-13028922>
21. Vásquez O, Velásquez L, Méndez N. Vitíligo. Panorama general y terapéutica actual. *Dermatología Cosmet Medica y Quir* [en línea]. 2006 [citado 24 Mayo 2020]; 4 (3): 187-192. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2006/dcm063g.pdf>
22. Fernández N, Pérez G, Martínez G. Vitíligo: Actualización bibliográfica. *Lat. Am. J. Pharm* [en línea]. 2008 Jun [citado 31 Mayo 2020]; 27 (6): 938-945. Disponible en: http://www.latamjpharm.org/trabajos/27/6/LAJOP_27_6_4_2_05PW8L879Q.pdf
23. Kang S, Amagai M, Bruckner A. Fitzpatrick's Dermatología. 19 ed. [S.l.]: Mc Graw-Hill;2019.
24. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and Thyroid diseases. *Oxid Med Cell Longev* [en línea]. 2015 Mar [citado 01 Jun 2020]; 2015 (1): 1 -7. DOI:10.1155/2015/63192.
25. Arora AK, Kumaran MS. Pathogenesis of vitiligo: Anupdate. *PigmentInt* [en línea]. 2017 Dic [citado 18 Jun 2020]; 4: 65-77. DOI: 10.4103/2349-5847.219673.
26. Arican O, Kurutas EB. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermato venerol Alp Pannonica Adriat* [en línea]. 2008 Mar [citado 01 Jun 2020]; 17 (1): 12-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454264/>.
27. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* [en línea]. 2003 Abr [citado 01 Jun 2020]; 16(2): 90-100. DOI:10.1034/j.1600-0749.2003.00023.x.
28. Rashighi M, Harris J. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Nation Cent for Bio tech Informat* [en línea]. 2017 Abr [citado 2 Jun 2020]; 35 (2): 257-265. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362109/>

29. Manga P, Elbuluk N, Orlow S. Recent advances in understanding vitiligo. *F1000Research* [en línea]. 2016 Sep [citado 4 Jun 2020]; 5: 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017284/>

30. Whitton M, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Interventions for vitiligo. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* [en línea]. 2015 Feb [citado 4 Jun 2020]; (2): 1-276. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003263.pub5/epdf/full>

31. Wang Y, Li Sh, Li Ch. Perspectives of new advances in the pathogenesis of Vitiligo: from oxidative stress to autoimmunity. *Med Sci Monit* [en línea]. 2019 Feb [citado 4 Jun 2020]; 25: 1017-1023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373225/>

32. Rezaei N, Gavalas N, Weetman A. Autoimmunity as aetiological factor in vitiligo. *JEADV* [en línea]. 2007 Ago [citado 8 Jun 2020]; 21: 865-876. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2007.02228.x>

33. Mohammed G, Goma A, Mohammed A. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases* [en línea]. 2015 Mar [citado 18 Jun 2020]; 3 (3): 221-230. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v3/i3/221.htm>

34. Bleuel R, Eberlein B. Therapeutic management of vitiligo. *JDDG* [en línea]. 2018 Nov [citado 18 Jun 2020]; 16(11): 1309-1313. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13680>

35. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a Vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of eastern India. *Indian J Dermatol* [en línea]. 2018 Jul [citado 18 Jun 2020]; 63 (4): 281-284. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052755/>

36. Osman A, Elkordufani Y, Abdullah M. The psychological impact of vitiligo in adult Sudanese patients. *Afr J Psychiatry* [en línea]. 2009 [citado 20 Jun 2020]; 12: 284-286. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajpsy/article/view/49045>

37. Ballén J, Milena L, Jaimes A. Trastornos psiquiátricos primarios en Dermatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [en línea]. 2016 Jun [citado 20 Jun 2020]; 24 (2): 105-121. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/trastornos_psiquiatricos_primarios_en_dermatologia.pdf

38. Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatología: enfermedades psicocutáneas* [en línea]. 4ed. Barcelona, España: Elsevier; 2018 Feb [citado 22 Jun 2020]. Disponible en: https://play.google.com/books/reader?id=HimKCwAAQBAJ&hl=es_419&pg=GBS.PA5

39. Blanco M. Depresión en adultos con vitiligo que asisten a una consulta dermatológica. Rev Med Electrón Portales Med [en línea]. 2010 Abr [citado 25 Jun 2020]; 5 (7): 195-205. Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2087/1/Depresion-en-adultos-con-vitiligo-que-asisten-a-una-consulta-dermatologica.html>
40. Acosta J, Krüger M, Huayanay L. Depresión y síntomas depresivos en pacientes que acuden al consultorio de Dermatología de un hospital general de Lima. Rev Neuropsiquiatr [en línea]. 2010 [citado 25 Jun 2020]; 73 (4): 126-135. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3720/372036932002.pdf>
41. Pooja Pahwa, Manju Mehta, Binod K. The psychosocial impact of vitiligo in Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea]. 2013 Aug [citado 28 Jun 2020]; 79 (5): 679-85. Disponible en: <http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/5/679/116737>
42. Guerra A, Asensio A, García J. El impacto emocional de la enfermedad dermatológica. Actas Dermosifiliogr [en línea]. 2015 Nov [citado 28 Jun 2020]; 106 (9): 699-702. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731015002793?via%3Dihub>
43. González V. Determinantes psicosociales en la aparición y curso del vitiligo. Rev Cubana Med Gen Integr [en línea]. 2000 Abr [citado 30 Jun 2020]; 16 (2): 171-176. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237592559_Determinantes_psicosociales_en_la_aparicion_y_curso_del_vitiligo
44. López Y, Díaz Y, Cintra Y. Estrés, el gran depredador. RevInfCient [en línea]. 2014 [citado 1 Jul 2020]; 84 (2): 375-384. Disponible en: <http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1020>
45. Piqueras J, Martínez A, Ramos V. Ansiedad, depresión y salud. Suma psicol [en línea]. 2008 Mar [citado 30 Jun 2020]; 15 (1): 43-74. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=134212604002>
46. Hamidzadeh N, Ranjbar S, Ghanizadeh A. Evaluating prevalence of depression, anxiety and hopelessness in patients with vitiligo on an Iranian population. Health Qual Life Out [en línea]. 2020 Feb [citado 1 Jul 2020]; 18 (20): 1-7. Disponible en: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-020-1278-7>
47. Devrim O, İlhan M, Devrimci H. Psychiatric morbidity in patients with vitiligo. The J of Psych and Neurolog Scien [en línea]. 2011 Apr [citado 3 Jul 2020]; 24 (4): 306-313. DOI: 10.5350/DAJPN2011240406

48. Sagar K, Nilesh Sh, Sushma S. Psychological morbidity in vitiligo-a case control study. *J Pigment Disord* [en línea]. 2015 Feb [citado 3 Jul 2020]; 2 (3): 2-4. DOI: 10.4172/2376-0427.1000170
49. Salinas M, Sánchez C, Cantú C. Vitiligo: factores asociados con su aparición en pacientes del noreste de México. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2014 Jun [citado 4 Jul 2020]; 58: 232-238. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2014/rmd143d.pdf>
50. Garg Sh, Sarkar R. Impact of vitiligo in afflicted patients. *Pigment Internat* [en línea]. 2014 Dec [citado 5 Jul 2020]; 1(2): 81-89. DOI: 10.4103/2349-5847.147045
51. Patvekar M, Deo K, Verma S. Quality of life in vitiligo: relationship to clinical severity and demographic data. *Pigment Internat* [en línea]. 2017 Dec [citado 5 Jul 2020]; 4 (2): 104-108. DOI: 10.4103/2349-5847.219684
52. Önen Ö, Kundak S, Özek H. Quality of life, depression, and anxiety in Turkish children with vitiligo and their parents. *Psychiatry Clini Psycho Pharm* [en línea]. 2019 Sep [citado 10 Jul 2020]; 29 (4): 492-501. DOI: 10.1080/24750573.2018.1454385
53. Núñez A, Gil M, Rivera D. Trastorno dismórfico corporal, síntomas depresivos y ansiedad en pacientes con afectación dermatológica. *Anales de medicina PUCMM* [en línea]. 2015 [citado 11 Jul 2020]; 5 (1): 68-72. Disponible en: http://investigare.pucmm.edu.do:8080/xmlui/bitstream/handle/20.500.12060/1754/AMP_20150501_68-72.pdf?sequence=1
54. Saleh H, Salem S, Sheshetawy R. Comparative study of psychiatric morbidity and quality of life in psoriasis, vitiligo and alopecia areata. *Egypt Dermatol Online Jour* [en línea]. 2008 Jun [citado 11 Jul 2020]; 4 (1): 1-28. Disponible en: <http://www.edoj.org.eg/vol004/0401/002/01.htm>
55. Fernández R, Dopico A, Fernández E, Rodríguez Y, Sánchez C, Rojas B. Comportamiento de las afecciones cutáneas en el adulto mayor. *RevMed Electrón* [en línea]. 2018 Dic [citado 12 Jul 2020]; 40 (6): 1931-1946. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000601931
56. Sanoja C. Rasgos de personalidad en pacientes con psicodermatosis: vitiligo o alopecia areata. *RevMed Electrón Portales Med* [en línea]. 2013 Dic [citado 12 Jul 2020]; 8 (19): 225-235. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/personalidad-pacientes-con-psicodermatosis-vitiligo-o-alopecia-areata/>
57. Krieger DT. Brain peptides: what, where, and why?. *Science* [en Línea]. 1983 Dec [citado 14 Jul 2020]; 222 (4627): 975-985. DOI: 10.1126/science.6139875
58. Honeyman JF. Psychoneuroimmunology and the skin. *Acta Derm Venereol* [en línea]. 2016 Aug [citado 14 Jul 2020]; 96 (217): 38-46. DOI: 10.2340/00015555-2376

59. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* [en línea]. 1994 Aug [citado 14 Jul 2020]; 131(2): 160-165. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08486.x
60. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-Related neuropeptides in Nerve Fibers of the skin. *ArchPhysiolBiochem* [en línea]. 2008 Oct [citado 14 Jul 2020]; 108 (3): 262-267. Disponible en: 10.1076/1381345520000710831zft262
61. Lotti t, Zanardelli M, D'Erme A. Vitiligo: what's new in the psycho-neuro-endocrine-immune connection and related treatments. *Wien Med Wochenschr* [en línea]. 2014 Jul [citado 14 Jul 2020]; 164 (14): 278-285. DOI: 10.1007/s10354-014-0288-7
62. Herman JP, Mcklveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comp Physiol* [en línea]. 2016 Mar [citado 14 Jul 2020]; 6 (2): 603–21. DOI:10.1002/cphy.c150015
63. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Otzil MS, Joels M. Brain Corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* [en línea]. 1998 Jun [citado 14 Jul 2020]; 19 (3): 269-301. DOI: 10.1210/edrv.19.3.0331
64. Myers B, Mcklveen JM, Herman JP. Neural regulation of the stress response: The many faces of feedback. *Cell Mol Neurobiol* [en línea]. 2012 Feb [citado 14 Jul 2020]; 32: 683–694. DOI:10.1007/s10571-012-9801-y
65. Ferenc A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *EndocrRev* [en línea]. 1986 Nov [citado 14 Jul 2020]; 7(4): 351-378. DOI 10.1210/edrv-7-4-351
66. Myers B, Mcklveen JM, Herman JP. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress. *Front Neuroendocrinol* [en línea]. 2014 Apr [citado 14 Jul 2020]; 35 (2): 180–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361584/#:~:text=Consequently%2C%20glucocorticoids%20have%20profound%20effects,inappropriate%20glucocorticoid%20secretion%20becomes%20deleterious>
67. Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. *Proc Natl Acad Sci* [en línea]. 2000 Aug [citado 14 Jul 2020]; 97 (16): 9317-9322. DOI: 10.1073/pnas.97.16.9317
68. Cunningham ET, Sawchenko PE. Anatomical specificity of noradrenergic Inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. *J Comp Neurol* [en línea]. 1988 Aug [citado 14 Jul 2020]; 274 (1): 60–76. DOI: 10.1002/cne.902740107

69. Ziegler DZ, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: Anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. *Integr Comp Biol* [en línea]. 2002 Jul [citado 14 Jul 2020]; 42(3): 541–51. DOI: 10.1093/icb/42.3.541
70. Hokfelt T. Neuropeptides in Perspective: The Last Ten Years. *Neuron* [en línea]. 1991 Dec [citado 14 Jul 2020]; 7(6): 867–79. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90333-u
71. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* [en línea]. 2005 Oct [citado 14 Jul 2020] 353 (16): 1711–23. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra050541>
72. Koo J, Lee Ch. *Psychocutaneous medicine* [en línea]. New York, Estados Unidos: Marcel Dekker; 2003 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.gt/books?hl=es&lr=&id=0wl59GCFqQgC&oi=fnd&pg=PA351&dq=vitiligo+psychiatric&ots=cciVZpC5iU&sig=xuGmjhtKUCAUAg4g4VKHtgCgpW8#v=onepage&q=vitiligo%20psychiatric&f=false>

| | | | | | |
|-----------|---|----------------------------|----------------|----|----|
| 2b | Revisión sistemática de estudios de cohorte | “Lesiones cutáneas” | BVS | 3 | 6 |
| | | [DeCS] AND | SciELO | 2 | |
| | | “Ansiedad” [DeCS] | HINARI | 0 | |
| | | OR “Trastornos | PubMed | 1 | |
| | | psiquiátricos” | Medigraphic | 0 | |
| | | | Google Scholar | 0 | |
| | [DeCS] OR “Calidad de vida” [DeCS] | | | | |
| | AND “Depresión” [DeCS] | | | | |
| 3 | Casos y controles | “Vitiligo” [DeCS] | BVS | 10 | 18 |
| | | AND | SciELO | 2 | |
| | | “Neuropéptidos” | HINARI | 0 | |
| | | [DeCS] OR “Estrés” | PubMed | 3 | |
| | | [DeCS] | Medigraphic | 3 | |
| | | | Google Scholar | 0 | |
| 4 | Cohorte | “Autoimmunity” | BVS | 5 | 10 |
| | | [MeSH Terms] OR | SciELO | 1 | |
| | | “Depigmentation” | HINARI | 0 | |
| | | [MeSH Terms] OR | PubMed | 2 | |
| | | “Skin” [MeSH | Medigraphic | 1 | |
| | | Terms] OR [| Google Scholar | 1 | |
| 4 | Transversal descriptivo | “Vitiligo” [MeSH Terms] OR | BVS | 4 | 11 |
| | | “Psychocutaneous” | SciELO | 2 | |
| | | | HINARI | 0 | |
| | | | PubMed | 2 | |
| | | | Medigraphic | 2 | |
| | | | Google Scholar | 3 | |

| | | | | | |
|-------------|------------------------|---|----------------|---|----|
| 5 | Encuestas | “Vitiligo” [DeCS] AND “Quality of life” [MeSH Terms] | BVS | 1 | 1 |
| | | | SciELO | 0 | |
| | | | HINARI | 0 | |
| | | | PubMed | 0 | |
| | | | Medigraphic | 0 | |
| | | | Google Scholar | 0 | |
| Otro | Revisión bibliográfica | “Vitiligo” [DeCS] AND “Trastornos psicocutáneos” [DeCS] OR “Mortalidad psiquiátrica” | BVS | 4 | 13 |
| | | | SciELO | 1 | |
| | | | HINARI | 0 | |
| | | | PubMed | 1 | |
| | | | Medigraphic | 4 | |
| | | | Google Scholar | 3 | |

Fuente: Monografía. [Trabajo de grado Médico y cirujano] (de próxima aparición) 2020.

Anexo.2 Matriz de literatura gris utilizada

| Tema del libro | Acceso | Localización (en línea) | Total de libros en biblioteca | Numero de documentos utilizados |
|---|----------------|---|-------------------------------|---------------------------------|
| Libro de texto Vitíligo | ---- | ---- | ---- | 1 |
| Dermatología Enfermedades psico cutáneas | Google Scholar | https://play.google.com/books/reader?id=HimKCwAAQBAJ&hl=es_419&pg=GBS.PA5 | 4 | 1 |
| Libro de texto Medicina psicocutánea | Google Scholar | https://books.google.com.gt/books?hl=es&lr=&id=0wl59GCFqQgC&oi=fnd&pg=PA351&dq=vitiligo+psychiatric&ots=cciVZpC5iU&sig=xuGmjhtKUCAUAq4g4VKHtgCgpW8#v=onepage&q=vitiligo%20psychiatric&f=false | 2 | 1 |

Fuente: Monografía. [trabajo de grado Médico y cirujano] (de próxima aparición) 2020.

Anexo 3. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

| Buscadores | Términos utilizados y operadores lógicos | |
|-----------------------|---|---|
| | Español | Inglés |
| Google scholar | Vitíligo AND Dermatología Vitíligo AND Psiquiatría Actualización AND Vitíligo | Vitíligo AND Physiopathology |
| PubMed | | MeSH Terms: Vitiligo AND Treatment advances MeSH Terms: Vitiligo AND Neuropeptides MeSH Terms: Vitiligo AND Oxidative stress MeSH Terms: Oxidative stress OR Neural regulation |
| BVS Guatemala | Lesiones cutáneas AND Depresión | Psychodermatology OR Depigmentation |
| SciELO | Psicodermatología AND Trastornos psiquiátricos OR Trastornos Psicocutáneos | MeSH Terms: Vitiligo AND Quality of life |
| Medigraphic | Vitíligo AND mortalidad psiquiátrica | MeSH Terms: Vitiligo AND Quality of life MeSH Terms: Vitiligo AND Autoimmunity MeSH Terms: Depigmentation |

Fuente: Monografía. [trabajo de grado Médico y cirujano] (de próxima aparición) 2020.

ÍNDICES ACCESORIOS

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio | 54 |
| Tabla 2. Matriz consolidativa de literatura gris | 58 |
| Tabla 3. Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos utilizados | 60 |

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por haberme bendecido durante estos años, protegiéndome en este largo camino, por brindarme la fuerza necesaria para no rendirme y conseguir el éxito. A mi Dios le dedico este éxito. **A DON BOSCO:** por haberme guiado bajos los principios de un buen cristiano y honrado ciudadano. **A MI PADRE:** Gustavo Adolfo Méndez Suchite por su apoyo incondicional en todos estos años, por la oportunidad que me dio en mi formación académica, por su ejemplo de entrega plena en el sacrificio de un amor puro y sincero. **A MI MADRE:** Nora del Carmen Juárez Marroquín, por su apoyo y acompañamiento a lo largo de mi vida y carrera. Por ser un ejemplo de entrega, amor, lucha y perseverancia. Este logro no es únicamente mío, también les pertenece a los dos; es el fruto de todos los sacrificios que hicieron por mí. Gracias por hacer mi sueño realidad darme la mejor herencia que es el conocimiento. **A MIS HERMANAS:** Por su apoyo y acompañamiento durante toda la carrera. **A MI FAMILIA Y AMIGOS:** Por siempre estar ahí cuando los necesité y comprender mis ausencias, en especial a José Sagastume quien siempre me ayudo a seguir luchando por el sueño de construir un mejor futuro, a Andrés Gutiérrez por escucharme y brindarme siempre una visión objetiva de las cosas, a Ricardo Hegel por ser ejemplo de trabajo arduo y perseverancia; a los tres gracias hermanos por esas muestras de cariño. A Cesia Velasco por su amistad sincera apoyo en la carrera y realización de este trabajo. A mi tío Mynor Juárez por estar siempre a mi disposición, acercarme siempre a los valores familiares y religiosos en mi formación. A mi tío Víctor Méndez a quien sus consejos y apoyo reconozco, a mi tío Max Aguilar que en su experiencia, conocimiento y cariño encontré un ejemplo. A Melissa Mazariegos por su apoyo en la revisión de esta monografía y acompañamiento singular en mi realización personal, académica y profesional. **A MIS PACIENTES:** Por ayudar a mi aprendizaje, por su comprensión y gestos de agradecimiento. Y todos aquellos que en el camino fueron parte importante de este logro.

Gustavo Adolfo Méndez Juárez

A DIOS: por brindarme sabiduría para realizar mis proyectos, por brindarme su amor y perseverancia para alcanzar mis metas. **A MI MAMÁ:** por su amor, una gran mujer, que me acompañó en cada etapa, y fue de la mano conmigo durante todo este proceso académico y de la vida. **A MIS ABUELOS:** por su apoyo incondicional y creer en mi esfuerzo, ejemplos de lucha y empeño en cada propósito de la vida. **A MI TIA:** por tu inmenso amor y tu ilusión por verme triunfar y ayudando al prójimo. **A MIS TÍOS:** por siempre brindarme su ayuda y acompañarme durante mi carrera. **A MIS PRIMOS:** por su amor y creer en mí. **A MIS AMIGOS:** por su lealtad y apoyo en los buenos y malos momentos, y conformar una segunda familia, por siempre gracias.

Cesia Adalgisa Velasco Castillo