

CAPÍTULO V

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

El sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmune se intercomunican de manera bidireccional y afectan positiva o negativamente el sistema inmune¹. No todas las personas sometidas a estrés desarrollan enfermedades infecciosas. En animales se ha visto que hay variabilidad individual en la respuesta del sistema nervioso simpático frente al estrés², parece que las condiciones ambientales y las experiencias previas pueden modificar la respuesta de inmunodepresión ante el estrés³.

El estrés produce inmunodesviación de las citocinas, un factor importante en la evolución de enfermedades infecciosas⁴, sobre todo aquellas ocasionadas por gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular TH1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata) CD4 y CD8 (inmunidad específica o adquirida) tales como enfermedades virales, granulomas bacterianas como tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis, infecciones fúngicas como histoplasmosis y criptococosis, neumocistis carini, enfermedades por protozoarios como leishmaniasis, toxoplasmosis y tumores (sobre todo los asociados con infecciones)⁵⁻⁸. Las infecciones virales, aquellas de virus persistentes como el grupo herpes (herpes simple I, II, VI, varicela-Zoster, citomegalovirus, Epstein Barr) son las más

estudiadas y evidentes mostrando reactivación durante estrés humano y en modelos animales⁹, concomitante o simultáneamente con alteraciones inmunológicas funcionales y cuantitativas indicando supresión de inmunidad citotóxica antiviral y perfil de citocinas desviado hacia TH2, la reactivación viral se ha observado en estrés por exámenes académicos, ejercicios y entrenamiento militar intenso, viajes espaciales¹⁰, aislamiento en áreas inhóspitas como la Antártida y durante frío intenso. También se ha demostrado ineficiencia en la respuesta inmune a vacunas virales (hepatitis B, influenza) inyectadas en personas estresadas; estos efectos también afectan la inmunoterapia adoptiva específica antiviral en huéspedes estresados¹¹. La reactivación de virus latentes como el herpes y el Epstein-Barr¹² se han asociado a altos niveles de IL6, dolor y fatiga crónica y/o alteraciones psicosociales¹³. Individuos socialmente inhibidos tienen

Cuadro 5.1. Efectos del estrés sobre la inmunidad y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas

1. Inmunodesviación de las citocinas con aumento de la susceptibilidad para gérmenes intracelulares que se combaten con respuesta inmune celular TH1 y células citotóxicas NK (inmunidad innata) CD4 y CD8 (inmunidad específica o adquirida).
2. Aumento de susceptibilidad para enfermedades virales (grupo Herpes) y granulomas bacterianas (tuberculosis, lepra, brucelosis, sífilis).
3. Aumento de susceptibilidad para infecciones fúngicas (histoplasmosis y criptococosis), paraneumocistis carini, para enfermedades por protozoarios (leishmaniasis, toxoplasmosis) y para tumores asociados con infecciones.

vulnerabilidad aumentada a infecciones virales asociada a incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. Se ha observado una alteración en la inervación del simpático del tejido linfoide en estos individuos¹⁴.

La inmunobiología de las citocinas en infecciones virales es compleja porque los virus, además de estresar las células y al individuo, poseen productos génicos parecidos morfológica y funcionalmente a las citocinas y quimiocinas y sus receptores (llamados virocinas) pudiendo modular la respuesta inmune¹⁵, por ejemplo, el virus de Epstein Barr tiene una proteína similar a IL-10 que inhibe la inmunidad antiviral y favorece respuestas TH2. Un virus que fue muy estudiado por ser tumoral y poseer moléculas inmunorreguladoras es el herpes virus humano tipo 8 (asociado con neoplasias tipo linfomas y sarcoma de Kapossi)¹⁶ especialmente en sujetos

con SIDA. Estos hallazgos son complementados por las investigaciones en citomegalovirus, un virus que persiste latente y asintomático en personas inmunocompetentes pero que se reactiva en situaciones de estrés y es oportunista fatal en pacientes con inmunodeficiencia celular y trasplantados, y tiene moléculas inmunorregulatorias sobre todo en receptores que secuestran citocinas; además, se ha demostrado que la susceptibilidad a la infección depende de las citocinas secretadas por el huésped y su estado nutricional¹⁷, los que son potenciados por la inmunodesviación TH2 generada por estrés.

Especial interés ha suscitado la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), donde se ha demostrado que las citocinas están involucradas en muchas de las complejidades clínicas y biológicas características de esta infección, tales como la progresión de la infección desde asintomático al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹⁸, caquexia y síndrome de desgaste metabólico, génesis de tumores, especialmente de células B asociadas con infecciones por virus como EBV y HHV-8, además de atopia, anergia y demencia.

Las escasas personas que mejoran espontáneamente de la infección por VIH, lo hacen por varios factores, entre ellos sobresalen los que favorecen el desarrollo de inmunidad específica anti-VIH con células CD8 e intenso perfil de citocinas TH1, mientras que durante la progresión hacia SIDA se observan perfiles TH0 y TH2¹⁹, caracterizados por exceso de IL-4, IL-10 y déficit intenso de IFN, IL-2 e IL-1, evidentemente relacionadas con secreción local de noradrenalina en los ganglios linfáticos, que aumenta el AMP cíclico intracelular, e inhibe la producción de IL-12; la progresión de la infección se acompaña de aumento de cortisol sérico lo cual altera la regulación de la actividad de los linfocitos T²⁰, además la proteína vpr del VIH aumenta la expresión del receptor linfocitario de cortisol y hace al sistema inmunológico más vulnerable a la infección viral y a los efectos indeseables del estrés.

Así, la sola infección por VIH genera las características neuroendocrinas de estrés que se magnifican por otros estímulos estresantes. Hay varias evidencias biológicas y clínicas recientes que demuestran que factores estresantes psicosociales, emocionales y traumáticos aceleran la progresión hacia SIDA^{19,21}, todos estos factores virales y del huésped se empeoran por los gérmenes oportunistas que producen la respuesta de estrés por medio de citocinas. Así, la inmunodesviación TH0/TH2/TH3 y la atrofia tímica,

generadas por estrés viral y las situaciones estresantes están estrechamente relacionadas con el avance de la infección y probablemente con la génesis de las neoplasias infecciosas.

Se ha demostrado en la enfermedad de Hansen hallazgos inmunomicrobiológicos similares y perfil de citocinas donde las personas con lepra localizada o tuberculoide tienen perfil de citocinas TH1 que son responsables de que haya una gran formación granulomatosa con escasos bacilos, intensa reacción a la lepromina cutánea e inmunoglobulinas normales, lo que indica una adecuada respuesta inmune celular, mientras que en aquellos individuos que desarrollan enfermedad generalizada o lepromatosa se observan datos histoinmunológicos totalmente opuestos: escasa formación de granulomas pero con abundantes bacilos en los macrófagos (globias), anergia a la lepromina que indica inmunodeficiencia celular específica e hipergammaglobulinemia que revela hiperactividad humoral consecuencia de la inmunodesviación TH2. Se describen características inmunológicas similares en otras enfermedades crónicas granulomatosas como sífilis, leishmaniasis, toxoplasmosis, que inducen a sospechar que el estrés tiene gran importancia en la evolución o resistencia a ellas, lo cual tiene sentido lógico por lo que estas enfermedades se han considerado asociadas con la pobreza y con conflictos sociales indudablemente estresantes.

Con respecto a la tuberculosis, desde finales del siglo XIX el reconocido clínico Osler recomendaba para su tratamiento, además de aire limpio, mejorar las condiciones psíquicas de los pacientes. Desde ese entonces se han realizado varios estudios que han demostrado la asociación entre las alteraciones psicológicas del paciente y la TBC, como el estudio de Ishigami²² confirmado luego por los de Clarke y Holmes²³. En un estudio hecho por nuestro grupo se notaron mayores niveles de estrés en pacientes con tuberculosis recientemente diagnosticada al compararla con individuos con las mismas características socio-demográficas que no presentaban la enfermedad²⁴. Esta asociación epidemiológica reconocida desde hace mucho tiempo se complementa con los estudios de psiconeuroinmunología en los cuales se demuestran patrones TH0 TH2 y TH3 en los enfermos de TBC, claramente diferentes al perfil TH1 de quienes controlan eficientemente la infección²⁵. El estrés social aumenta la inflamación pulmonar con lesión tisular²⁶ y predispone a la enfermedad.

Los avances en la inmunomicrobiología explican varias preguntas muy antiguas de la tuberculosis tales como ¿por qué el 90% de las perso-

nas expuestas al bacilo lo controlan eficientemente y el resto desarrolla la enfermedad? ¿Por qué se produce el fenómeno de Koch o hipersensibilidad a las proteínas del bacilo? La respuesta está en las citocinas y sus factores inductores como el estrés; los individuos que controlan la infección son netamente TH1 y los que no lo hacen son TH0/TH2/TH3; el perfil TH0 es una mezcla de citocinas TH1 y TH2 que magnifican la inflamación y la lesión tisular pero no eliminan el bacilo; este patrón es responsable del fenómeno de Koch y hace del estrés un factor que favorece el desarrollo de la enfermedad.

Un ejemplo histórico fue el del Libertador Simón Bolívar quien libró múltiples batallas, tuvo en su vida adversidades de todo tipo y siempre gozó de una muy buena salud. Es conocido que en sus últimos años vivió situaciones de estrés importantes y en su travesía por el Magdalena, rumbo al exilio, tuvo algunas manifestaciones de un estado depresivo. Al llegar a Santa Marta enfermó de tuberculosis, con una diseminación de su dolencia que al parecer llegó a sus meninges con una intensidad que acabó con su vida. Hoy, los conceptos de la psiconeuroinmunología, han demostrado una estrecha correlación entre los estados de inmunodepresión y la aparición de la tuberculosis^{23,25}.

Con respecto a la morbilidad materna y perinatal, desde hace varias décadas se han asociado las infecciones con ella; principalmente la urinaria y la cervico-vaginal tienen que ver con el parto prematuro; a su vez la morbilidad perinatal se asocia con la infección periodontal. Nuestro grupo ha reportado la preeclampsia asociada con la enfermedad periodontal²⁷. La infección periodontal está constituida por bacterias gramnegativas y anaerobios con un marcado efecto proinflamatorio^{28,29}, lo cual creemos está mediado por un incremento en la proteína c reactiva, una de las vías que se han aceptado para producir disfunción endotelial y la enfermedad³⁰. La porphyromona gingivalis puede aumentar la producción de IL- β 1 y TNF- α por los macrófagos en sujetos sometidos a estrés³¹. Como se sabe, esta bacteria se asocia con la enfermedad periodontal. La preeclampsia es propia de la especie humana; sin embargo, se ha reproducido la enfermedad en animales gestantes sometidos a estrés³². Hace dos décadas reportamos cómo el estrés en la mujer embarazada es capaz de reducir su respuesta inmune celular lo cual puede facilitar la gravedad de las infecciones con aumento del riesgo para preeclampsia³³. Las proteínas de la saliva juegan un papel importante en la regulación de la microflora oral que aumenta la

adherencia y co-adherencia de las bacterias a la mucosa, el primer paso para la infección oral. Se sabe que el estrés produce cambios en las características de las glándulas salivares y de la mucosa, lo cual facilita la enfermedad periodontal³⁴. La inmunoglobulina tipo A presente en la saliva es el guardián inmunológico para evitar la infección periodontal que se reduce significativamente por efecto del estrés³⁵.

Como estrategia para antagonizar el estrés organizado se ha sugerido contar con una buena red social de apoyo; sin embargo, cuando esta es muy grande se aumenta el riesgo de tener conflictos sociales y por tanto de contraer enfermedades infecciosas³⁶. Tener una red de amigos moderada influye positivamente sobre el funcionamiento del sistema inmunológico³⁷. El ejercicio extremo induce lesión tisular muscular y genera una cascada de citocinas proinflamatorias. Para un buen funcionamiento del sistema inmunológico es recomendable una actividad física regular, un buen uso del tiempo libre y una adecuada atención de la familia^{13,37}. La actividad física, como antagonista del estrés organizado, disminuye el riesgo de infecciones respiratorias³⁸. Se conoce que personas altamente estresadas se benefician más de la actividad física que aquellas no estresadas³⁸.

De acuerdo con el estado del arte hay conexión entre el estrés psicológico, la respuesta inmune y la susceptibilidad a las infecciones. En los pacientes con infecciones ambulatorias refractarias al tratamiento médico o con infecciones recurrentes hay que pensar en factores que deprimen la respuesta inmunológica tales como la anemia, la desnutrición, la obesidad y el estrés psicosocial crónico no compensado, problemas muy frecuentes en la población, especialmente en países en vías de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation: impact on immune defenses against infectious disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (5): 245-50.
2. Mrsland AL, Bachen EA, Cohen S, Rabin B, Manuck SB. Stress, immune reactivity and susceptibility to infectious disease. *Physiol Behav* 2002; 77: 711-6.
3. Avitsur R, Padgett DA, Sheridan JF. Social interactions, stress, and immunity. *Neurol Clin* 2006; 24:483-91.

4. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 607-28.
- 5.. Rook GAW, Hernández-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annu Rev Microbiol* 1996;50: 259-284.
6. Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, *et al*. Defining protective response to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-282.
7. Fitzgerald TJ. The Th1/Th2-like switch in syphilitic infection: is it detrimental? *Infect Immunol* 1992; 60: 3475-3479.
8. Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, *et al*. Reciprocal expression of interferon-gamma or interleukin 4 during resolution or progression of murine leishmaniasis. *J Exp Med* 1989; 169: 59-72.
9. Monroy FP. Cold stress-induced modulation of inflammatory responses and intracerebral cytokine mRNA expression in acute murine toxoplasmosis. *J Parasitol* 1999; 85: 878-883.
10. Mehta SK, Stowe RP, Feiveson AH, Tyring ST, Pierson DL. Reactivation and shedding of cytomegalovirus in astronauts during spaceflight. *J Infect Dis* 2000; 6: 1761-1767.
11. Bonneau RH, Brehm MA, Kern AM. The impact of psychological stress on the efficacy of antiviral-adoptive immunotherapy in an immunocompromised host. *J Neuroimmunol* 1997; 2: 19-33.
12. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1 (4):421-7.
13. McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute “stressor” lessons learned from three medical conditions. *Med Hypotheses* 2004; 63(4):653-8.
14. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta-2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. Abstract. Pp 41. The annual meeting of the Psychoneuroimmunology Research Society. Madison, WI, USA 2008.
15. Dairaghi DJ, Greaves DR, Schall TD. Abduction of chemoquines elements by herpes viruses. *Sem Virol* 1998; 8: 377-385.
16. Choi JK Means RE, Damania B, *et al*. Molecular piracy of sarcoma Kaposi's associated herpes virus. *Cytok Grow Fact Rev* 2001; 12: 24-27.
17. Heis LJ, Hinde SL. Susceptibility of citomegalovirus infection may be dependent of cytokine production by the host. *J Inv Med* 2001; 49: 5-16.
18. Rook G. Th1-Th2 switch and loss of CD4 cells in chronic infections; an immunoenocrinological hypothesis not exclusive to VIH. *Immunol Today* 1997; 14: 568-569.

19. Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, *et al.* Effects of negative life events on immunosuppression in children and youth infected by the human immunodeficiency virus type 1. *Pediatrics* 2000; 106: 540-546.
20. Hecht F, Epel E, Moran P, Acree M, Carrico A, Deeks S, Sinclair E *et al.* Cortisol may influence HIV progression via effects on T-cell activation and CCR5. Abstract. Page 42. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
21. Doetze A, Satoquina J, Burchard G, *et al.* Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by Th3/tr1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor but not by a Th1 to Th2 shift. *Intern Immunol* 2000; 12: 623-630.
22. Ishiagami T. The influence of psychic acts on the progress of pulmonary tuberculosis. *Am Rev TBC* 1919; 2: 470-484.
23. Clarke ERJr, Zahn DW, Holmes TH. The relationship of stress, adrenocortical function, and tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 351-359.
24. Restrepo A, Ramírez A, Ulloa A, *et al.* Factores psicosociales y tuberculosis pulmonar en pacientes de bajo nivel socioeconómico. *Av Med Soc* 1994; 4: 34-37.
25. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify tuberculosis? A review. *Chest* 2001; 116: 961.
26. Curry J, Bailey M, Bringardner B, Hunter m, Sheridan J, Marsh C. Social disruption enhances lung inflammation Abstract. Page 34. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
27. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
28. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:7-22.
29. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women: A case-control study. *J Periodont* 2006; 77:182-88.
30. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007 25(7):1459-1464.
31. Bailey M, Kinsey S, Allen R, Padgett D, Sheridan J. Repeated social defeat increases cytokine production by porphyromona gingivalis LPS-stimulated macrophages. Abstract. Page 27. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.
32. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:544-50.

33. Herrera JA, Alvarado JP & Martinez JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
34. Bosch JA, Turkenburg M, NAZMI k, Veerman EC, de Geus EJ, Nieuw Amerongen AV. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med* 2003 65 (4): 604-12.
35. Teeuw W, Bosch JA, Veerman EC, Amerongen AV. Neuroendocrine regulation of salivary IgA synthesis and secretion: implications for oral health. *Biol Chem* 2004 ; 385 (12): 1137-46.
36. Segerstrom SC. Social networks and immunosuppression during stress: relationship conflict or energy conservation? *Brain Behav Immun* 2008; 22:279-84.
37. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-81.
38. Fondell E. , Johansson AL, Lagerros IT, Sundberg CJ, Lekander M, Bälter O *et al.* The effect of physical activity and chronic stress on self-reported upper respiratory tract infection. Abstract. Page 37. 15th Annual meeting The psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.