

CAPÍTULO VI

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y ESTRÉS

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

La etiología de las enfermedades autoinmunes es multifactorial, genética, ambiental, hormonal y con factores inmunológicos asociados en su desarrollo. Los factores disparadores de las enfermedades autoinmunes son desconocidos en el 50% de los pacientes y en el 80% de ellos mostraban altos niveles de estrés previo al desarrollo de la enfermedad, con el agravante de que cuando se presenta la enfermedad se produce estrés y se crea un círculo vicioso¹. Algunos autores consideran que la fiebre estimula el sistema inmunológico y contribuye a evitar las enfermedades autoinmunes; sin embargo, este concepto no se ha documentado completamente.

El estrés en las enfermedades autoinmunes es extremadamente complejo porque en algunas exacerba los síntomas y en otras los mejora. Algunos autores piensan que la asociación entre el estrés y las enfermedades autoinmunes es circunstancial, sin embargo, se acepta que el estrés está asociado con autoinmunidad en personas genéticamente predispuestas².

Varias entidades autoinmunes cursan con alteraciones en las citocinas, en especial en el paradigma TH1, TH2 y en la relación IL-12, TNF- α / IL-10. Por ejemplo, la artritis reumatoidea (AR), la esclerosis múltiple (EM), la diabetes mellitus (DM) tipo I, la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y la enfermedad de Chron, cursan con exceso de función TH1,

Cuadro 6.1. Alteraciones inmunológicas en las enfermedades autoinmunes

1. Niveles elevados de citocinas Th1	Artritis reumatoidea
	Esclerosis múltiple
	Diabetes mellitus tipo I
	Tiroiditis de Hashimoto
	Enfermedad de Chron
2. Niveles elevados de citocinas Th2	Lupus eritematoso sistémico
	Enfermedad de Graves
3. Embarazo y enfermedades autoinmunes	Mejora la artritis reumatoidea
	Empeora el lupus eritematoso sistémico
	El sistema de estrés se encuentra hiperactivo en el tercer trimestre del embarazo acompañado de niveles altos de cortisol.

mientras que el lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia con niveles elevados de citocinas TH2. El porqué de esta polarización inmune contrastante en las diferentes enfermedades autoinmunes, se está aclarando en las investigaciones del sistema hipotálamo/hipófisis/adrenal en animales de experimentación correlacionados con observaciones clínicas en humanos³. El sistema de estrés se encuentra hiperactivo en el tercer trimestre del embarazo acompañado de niveles altos de cortisol lo cual mejora las enfermedades TH1 (artritis reumatoidea), posiblemente por reducción de IL-12 y potenciación de las citocinas antiinflamatorias IL-4 y IL-10; por esos mismos mecanismos el lupus eritematoso sistémico puede empeorar en embarazo y estrés; lo que se comprueba en murinos con un sistema de estrés hiperactivo que son resistentes a la inducción experimental de enfermedades TH1 como la encefalitis alérgica experimental, e inversamente las ratas Lewis que tienen un sistema hipoactivo son extremadamente fáciles para la inducción experimental de enfermedades mediadas por citocinas TH1, similar a lo que ocurre en humanos con sistemas de estrés hipoactivos².

Sorprendentemente los estados hipo e hiperactivos del eje de estrés son abundantes en medicina clínica humana⁴, los estados hipoactivos son el posparto inmediato, la suspensión de terapia corticoidea, la enfermedad de Addison, el síndrome de fatiga crónica, la depresión atípica bipolar,

el síndrome postraumático que lo tiene hipoactivo pero muy sensible, la suspensión de nicotina, la tensión premenstrual, los días siguientes a la solución a problemas estresantes, todos ellos potencialmente inducen enfermedades TH1. Los sistemas de estrés hiperactivos se observan en estrés crónico, depresión y melancolía, hiporexia nerviosa, alcoholismo y síndrome de abstinencia, embarazo en el primer trimestre, DM tipo I y II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, desnutrición, ejercicio exagerado.

Durante el estrés la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal incrementa la secreción de glucocorticoides y catecolaminas. Las hormonas liberadas durante el estrés hacen inmunes desviación de TH1 a TH2 lo cual deprime la inmunidad celular y potencia la inmunidad humoral. La enfermedad tiroidea autoinmune es clínicamente expresada como la tiroiditis de Hashimoto y sus variantes (tiroiditis posparto o esporádica) o como enfermedad de Graves. En la enfermedad tiroidea autoinmune hay un predominio TH1 lo cual promueve vías de apoptosis sobre las células tiroideas foliculares y lleva a tiroiditis de Hashimoto y destrucción celular. Por su parte, el predominio TH2 puede inducir linfocitos B específicos para producir anticuerpos contra los receptores de la TSH y causa enfermedad de Graves⁵. La mayor evidencia epidemiológica establece una asociación entre estrés y enfermedad de Graves, en la cual su presencia afecta su curso clínico sin que se haya podido demostrar relaciones de causalidad. Hay poca evidencia de asociación entre estrés y enfermedad de Hashimoto, sin embargo hay un incremento de la tiroiditis en el postparto que se piensa pueda ser por efecto de los cambios inmunológicos del embarazo al postparto.

En estudios retrospectivos los eventos de cambio de vida en niños han sido reportados asociados con procesos de autoinmunidad previos al desarrollo de diabetes tipo I. Los padres de 4.400 niños fueron evaluados psicossocialmente desde el nacimiento y durante el primer año de vida del niño con titulación de autoanticuerpos para fosfato de tirosina en el grupo de estudio⁶ y anticuerpos contra toxoide tetánico en el grupo control de pacientes no diabéticos. Los altos niveles de estrés en los padres (OR= 1.8 IC 95% 1.2-2.9), las experiencias de eventos importantes de cambio de vida (OR= 2.3 IC 95% 1.3-4.0), el origen foráneo de la madre (OR= 2.1 IC 95% 1.3-3.3) y el bajo nivel de educación del padre (OR= 1.6 CI 95% 1.1-2.3) fueron asociados con diabetes y autoinmunidad, independiente de la historia familiar de la enfermedad⁶. Los resultados de este estudio prospectivo establecieron que el estrés familiar parece estar involucrado

en la inducción o progresión de la diabetes relacionada con procesos de autoinmunidad durante el primer año de vida del niño⁶.

El vitíligo es una despigmentación de la piel, de origen autoinmune, la cual afecta a un considerable número de personas y no se ha desarrollado una modalidad terapéutica completamente efectiva debido en parte a que no se conoce su causa exacta⁷. Se sabe que la pérdida del pigmento de la piel se debe a una disminución de los melanocitos acompañada de una infiltración de linfocitos T. Los mayores avances terapéuticos se basan en neutralizar la respuesta proinflamatoria de los antígenos específicos de melanocitos. Una investigación en melanoma ha observado que los melanocitos normales pueden ser inmunogénicos. Parece ser que proteínas liberadas por estrés se asocian con el evento efector de las células T en los procesos de autoinmunidad. Sin embargo, hace falta más investigación para conocer en detalle las funciones efectoras de las células T y el efecto de estas proteínas sobre la despigmentación de la piel.

El síndrome de Sjögerin ha sido asociado a fenómenos de autoinmunidad. En un estudio que incluyó 47 pacientes con esta enfermedad, se compararon 35 pacientes con linfoma y 120 sujetos normales⁸. Ambas patologías se encontraban en el primer año de su diagnóstico. Todos los pacientes incluidos en el estudio completaron una encuesta sociodemográfica con evaluación de eventos de estrés y apoyo social previo al desarrollo de la enfermedad. El análisis multivariado observó que altos niveles de estrés y bajos niveles de soporte social se asociaron con el síndrome de Sjögerin lo cual no fue considerado en pacientes con linfoma o en individuos clínicamente normales. La conclusión de este estudio es que la exposición a altos niveles de estrés sin un mecanismo adecuado de adaptación predispone al síndrome. Además, la ausencia de soporte social aumenta el riesgo relativo de desarrollar esta enfermedad⁷.

La investigación en psiconeuroinmunología durante las pasadas dos décadas ha concluido que el estrés induce cambios en la respuesta inmune, que la respuesta inmune se correlaciona con la personalidad y con psicopatología y que la conducta también condiciona la inmunidad⁸.

El desarrollo infantil favorece la maduración del sistema inmune, al igual los adultos mayores tienen una disminución fisiológica de la respuesta inmune lo cual se incrementa por efecto de los factores psicosociales⁹. Los métodos para llegar a esta conclusión han sido diferentes. Inicialmente se utilizaron métodos proliferativos *in vitro* y ensayos citolíticos. Posteriormente con cuantificación de poblaciones celulares, cuantificación de

citocinas e índices de reactivación de virus latentes. En principio, como todo campo nuevo de conocimiento, creó controversia acerca del efecto de los eventos psicosociales sobre la respuesta inmune, hoy en día ya se acepta por un creciente cuerpo de conocimiento y evidencia científica⁹.

El paso de los años modifica la presentación clínica y el curso de las enfermedades autoinmunes, puesto que la edad avanzada produce un efecto natural de reducción de la respuesta inmune al disminuir la expresión de los genes, lo cual resulta en anormalidades bioquímicas y en inmunodisfunción de células T. Esto explicaría la disminución en la respuesta a antígenos del mismo organismo, y por supuesto del curso de la enfermedad autoinmune¹⁰. La CD 8 de alguna manera regula la respuesta de autorreactividad CD4 hacia antígenos del propio organismo. La pérdida de la autorregulación y de la tolerancia se considera base de la autoinmunidad. Se piensa actualmente que el anciano, al tener una pérdida progresiva y natural de la respuesta de inmunidad celular, conjuntamente con una susceptibilidad genética y con factores de estrés psicosocial, favorece el desarrollo de las enfermedades autoinmunes¹⁰.

La primera enfermedad asociada con el estrés fue la artritis reumatoidea. Con los estudios de Solomon se observó que la personalidad se correlacionaba con la rapidez de progresión de esta enfermedad¹¹. La ansiedad y la depresión aumentan el dolor articular de estos pacientes, pues existe un mecanismo común¹². Los eventos de cambio en la vida de las personas liberan una gran cantidad de mediadores de estrés, los cuales disminuyen cuando los eventos de cambio son menores y por supuesto se producen cambios neuroendocrinos de menor intensidad¹³. En un estudio que incluyó 58 pacientes fue evaluado el estrés crónico interpersonal en 58 pacientes con artritis reumatoidea y se observó que el estrés alto interpersonal se correlaciona con un incremento significativo de IL6, reconocida citocina proinflamatoria, lo cual interfiere con el efecto terapéutico de los glucocorticoides¹⁴. El entrenamiento en meditación durante dos meses, en pacientes con artritis reumatoidea activa no modificó el estado depresivo pero con cuatro semanas más de reforzamiento se redujeron en un 35% los pacientes con distrés y disminuyó significativamente el grado de actividad de la enfermedad¹⁵.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica impredecible, acompañada de una limitación funcional y un posible compromiso del sistema nervioso central que produce un considerable estrés psicosocial¹⁶. El impacto emocional de tener lupus eritematoso sistémico hace que los

pacientes sientan miedo por el tratamiento, dolor por tener la enfermedad e incertidumbre por el pronóstico a largo plazo. Los efectos colaterales del tratamiento médico hacen que el paciente no se sienta bien. Un estudio prospectivo evaluó si dos horas y media semanales de apoyo psicosocial en grupo modificaban esta inadecuada percepción que tenían los pacientes acerca de su enfermedad y de alguna manera su estrés psicosocial mostraba resultados positivos¹⁷. La intervención terapéutica de la enfermedad debería reducir el estrés psicológico para mejorar la calidad de vida de los pacientes y moderar la evolución de la enfermedad¹⁶.

Con el continuo incremento de los conocimientos en psiconeuroinmunología es más evidente el efecto negativo del estrés sobre el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, lo cual es importante para los profesionales que trabajan en la intervención anticipada de los riesgos, sobre todo en la atención primaria. El tratamiento de las enfermedades autoinmunes debería incluir el manejo del estrés implícito en la enfermedad, para prevenir desbalances inmunes relacionados con él.

La educación a los pacientes acerca de los diferentes cambios inmunológicos que produce el estrés sobre el curso de su enfermedad es importante para la promoción de la salud y es útil para que el paciente modifique su estilo de vida¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 209-13.
2. Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, Wall JR. Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2004; 14:104.
3. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, *et al*. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Phys* 1996; 5: 374-381.
4. Evengard B, Schacterle RS, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: New insights and old ignorance. *J Intern Med* 1999; 246: 45-49.
5. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:382-95.

6. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychosocial stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care* 2005; 28:290-5.
7. Le Poole IC, Wańkowicks-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:68-72.
8. Kraiskos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case control study. *Ann Rheum Dis* 2008; February 14.
9. Coe CL, Laudenslager ML. Psychosocial influences on immunity, including effects on immune maturation and senescence. *Brain Behav Immun* 2007; 21:1000-8.
10. Kammer Gm, Mishra N. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:475-92.
11. Moosh RH, Solomon GK. Personality correlates of the rapidity of progression of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 145-51.
12. Smith BW, Zautra AJ. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis. *Pain* 2008; February 18.
13. Cutolo M, Starub R. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13: 277-82.
14. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Attrep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2008; 22:24-32.
15. Pradhan EK, Baumgarten M, Langenberg P, Handwerker B, Gilpin AK, Magyari T *et al.* Effect of mindfulness-based stress reduction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1134-42.
16. Bricou O, Taib O, Baubet T, Gal B, Guillevin L, Moro MR. Stress and coping strategies in systemic lupus erythematosus: a review. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13:283-93.
17. Ng P, Chan W. Group psychosocial program for enhancing psychological well-being of people with systemic lupus erythematosus. *J Soc Work Disabil Rehabil* 2007; 6:75-87.