



ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.35.1.575.1>

## Niveles de citocinas (IL1 $\beta$ , IL 6 y TNF- $\alpha$ ) en estudiantes con estrés académico

*Levels of cytokines (IL1  $\beta$ , IL 6 and TNF- $\alpha$ ) in students with academic stress*

KATERINE MAESTRE JUVINAO<sup>1</sup>, LIDA DUARTE SANTOS<sup>2</sup>,  
LEIDY VANEGAS MONTOYA<sup>3</sup>, JONATHAN HARRIS RICARDO<sup>4</sup>,  
NATALIA FORTICH MESA<sup>5</sup>, DORIS OLIER-CASTILLO<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Odontóloga, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. Katerinemaestre16@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0729-0285>

<sup>2</sup> Odontóloga, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. l.duartesantos@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0859-8276>

<sup>3</sup> Bacterióloga, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. leidyvanegas7@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2041-8618>

<sup>4</sup> Odontólogo. Msc. Microbiología Molecular. Especialista en Estomatología y Cirugía Oral. Docente programa de Odontología Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena-Colombia. j.harris.r@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-0729>

<sup>5</sup> Odontóloga. Msc Epidemiología Clínica. Especialista en Endodoncia. Docente Programa de Odontología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. natalia.fortich@curnvirtual.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0278>

<sup>6</sup> Bacterióloga. Msc. Ciencias Básicas Biomédicas. Docente Programa de Bacteriología, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia. doris.olier@curnvirtual.edu.co. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5967-8284>

## ■ RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la posible relación entre el estrés académico, los cambios en los niveles de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en estudiantes de odontología.

**Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, en el que se evaluó el nivel de estrés académico en estudiantes universitarios y se establecieron los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en dos grupos. Uno bajo situación de estrés en una prueba académica, y en otro de regreso del periodo vacacional o momento de no estrés.

**Resultados:** Hicieron parte del estudio 65 participantes. Al evaluar los resultados globales de estrés se encontró un promedio de  $1,86 \pm 0,37$  en el momento de no estrés y de  $2,61 \pm 0,38$  en el momento de estrés, encontrándose diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ). Al comparar los valores de las citocinas se encontraron diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ) en la IL-1 $\beta$ , en el momento de estrés y no estrés ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Las pruebas académicas son uno de los factores estresores que pueden influir sobre las citosinas del sistema inmune, ya que sus valores variaron cuando los pacientes se encontraron bajo situaciones de estrés académico.

**Palabras clave:** cicatrización de heridas, citosinas, estrés, mucosa oral.

## ■ ABSTRACT

**Objective:** The present study examined the relationship between academic stress, the cytosines (IL-1 $\beta$ , IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) changes in a group of dental students.

**Materials and Methods:** Descriptive cross-sectional study, in which the academic stress level was evaluated in university students and the levels of l-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were established in two groups, one under stress (in an academic test), and in another (back from the holiday period or moment of no-stress).

**Results:** A total of 65 participants were included. The overall results of stress  $1.86 \pm 0.37$  was found at the time of no stress and  $2.61 \pm 0.38$  at the time of stress ( $p < 0.05$ ). Compared to summer vacation, during examinations individuals reported significantly more perceived stress ( $P < 0.0059$ ), there was higher gene expression of IL-1 ( $P < 0.01$ ) and IL-6 ( $P < 0.05$ ) during the period of stress vs. non-stress.

**Conclusion:** Academic exams are one of the stressors that can influence the cytosines of the immune system, since their values varied when patients were under situations of academic stress.

**Keywords:** wound healing, cytokines, stress, mouth mucosa.

## INTRODUCCIÓN

El brazo neuronal de la respuesta al estrés es el sistema nervioso simpático. Este produce aumentos rápidos y de corta duración en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y en el flujo sanguíneo a los músculos, pero la relación entre los factores psicológicos estresantes y la inmunidad ha ganado mucho interés en los profesionales de la salud (1).

Dhabhar reportó que el estrés a corto plazo mejora las respuestas innatas inmunológicas y adaptativas, con relación a la maduración y la función de células dendríticas, neutrófilos, macrófagos y linfocitos, así como en la producción local y sistémica de citoquinas. A largo plazo, el estrés suprime respuestas inmunitarias al alterar el equilibrio de citoquinas de tipo 1-tipo 2 (2). Elenkov et al. sugirieron que en ciertas respuestas locales y condiciones como, por ejemplo, las que se producen durante el ejercicio, el embarazo y el periodo posparto, los glucocorticoides y las catecolaminas, las principales hormonas del estrés, pueden estimular la respuesta inmune regional al aumentar la tasa de producción de citoquinas proinflamatorias tales como la interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferón-gamma (3).

Las citocinas son pequeñas proteínas liberadas por los glóbulos blancos que modulan el equilibrio entre la respuesta inmune humoral y celular. Tienen un efecto específico sobre las interacciones y las comunicaciones entre las células (4). Las células T auxiliares que expresan CD4 son la principal fuente de producción y regulación de citoquinas, y son de dos subtipos de células conocidas como células T auxiliares tipo 1 (Th1) y tipo 2 (Th2). Th1 puede evocar la inmunidad mediada por células y la inflamación dependiente de fagocitos, así como empeorar la enfermedad produciendo citoquinas proinflamatorias tales como IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ . Se sabe que las células Th2 evocan una fuerte inmunidad humoral mediada por la producción de anticuerpos y la acumulación de eosinófilos al producir citoquinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-10, las cuales contrarrestan la respuesta mediada por Th1 (5,6).

El escenario académico no es ajeno al padecimiento de estrés. En el contexto universitario, la gran mayoría de los estudiantes experimentan un grado elevado de estrés a causa de la responsabilidad de cumplir las obligaciones académicas. Asimismo, experimentan en ocasiones sobrecarga de tareas y, además, la evaluación de los profesores, de sus padres y de ellos mismos sobre su desempeño, lo que les genera mucha ansiedad (7).

Las investigaciones sobre el efecto de los periodos de estudio o exámenes académicos sobre la inmunidad y la liberación de citoquinas muestran resultados variables. Marucha et al. afirmaron que, en los estudiantes, el estrés de las pruebas académicas regula de forma negativa funciones inmunes tales como la proliferación de linfocitos, de interleucina y la cicatrización de la mucosa oral (8). Por su parte, Murphy et al. reportaron aumento en los niveles de la inmunoglobulina A salival en los estudiantes durante el estrés agudo de una prueba académica (9).

El propósito del trabajo es establecer la posible relación entre el estrés académico con los cambios en los niveles de citocinas proinflamatorias en estudiantes del programa de Odontología de la Corporación Universitaria Rafael Núñez en Cartagena, Colombia.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de corte transversal que permitió estimar la posible asociación entre el estrés académico y los niveles de citocinas proinflamatorias tales como IL 1  $\beta$ , IL 6 y TNF- $\alpha$ . Conformaron la población 70 estudiantes que se encontraban cursando tercer y cuarto semestre del programa de Odontología de la Corporación Universitaria Rafael Núñez (CURN). Durante la recolección de la muestra, los participantes se escogieron mediante un muestro por conveniencia, es decir, se seleccionaron todos los estudiantes que estaban matriculados en tercer y cuarto semestre durante la recolección de la información. Se incluyeron estudiantes mayores de 17 años, en adecuada condición de salud, sin compromiso sistémico y en buen estado nutricional, determinado por examen físico general, índice de masa corporal y encuesta de frecuencia de consumo alimenticio realizado por un médico experto en el tema nutricional y un detallado examen intrabucal realizado por odontólogo especialista en el campo disciplinar de la estomatología. Se excluyeron estudiantes embarazadas, en periodo menstrual, fumadores, con historial psiquiátrico y que estuvieran consumiendo medicamentos que puedan influir en el proceso de cicatrización.

A fin de conocer el nivel de estrés, se aplicó a los estudiantes un cuestionario que exploró todos los factores de estrés, con posible relación con estudiantes de odontología, a través del Cuestionario de Estrés Ambiental Dental. Se utilizó la versión en español (DES30-Sp), traducida y validada por el grupo de investigación de la Universidad de Carolina del Norte, a fin de corroborar el nivel de estrés(10). El instrumento contiene 30 ítems, las opciones de respuesta se realizaron con una escala semántico diferencial de Likert y se selecciona una sola opción de respuesta de la siguiente manera:

- Para la opción 1, no es estresante.
- Para la opción 2, algo estresante.
- Para la opción 3, bastante estresante.
- Para la opción 4, muy estresante.

Con relación a las interleucinas y el TNF- $\alpha$ , se realizó venopunción con sistema al vacío. Para la obtención del suero sanguíneo en los dos momentos, las muestras coaguladas se centrifugaron en la centrífuga Power Spin DX, a 3000 rpm durante 10 min. La cuantificación de las citoquinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  se realizó de acuerdo con las instrucciones de los kits comerciales de eBioscience® (Affymetrix) diseñados para la detección de citoquinas humanas por el método Elisa.

El estudio se efectuó en dos fases. En la primera, los estudiantes se encontraban de regreso del periodo vacacional (periodo de no estrés); se les aplicó el cuestionario de estrés ambiental dental, a fin de evaluar el nivel de estrés, y luego se tomó muestra sanguínea para la medición de los niveles de citosinas. En la segunda fase, 35 días después, los estudiantes estaban bajo una situación que se consideró estresante —una prueba académica (periodo de estrés)— y se les aplicó de nuevo el cuestionario de estrés ambiental dental; posteriormente, se realizó una toma de muestra sanguínea, con el propósito de conocer los niveles de citosinas y se compararon los resultados del periodo de no estrés y estrés.

En el análisis estadístico se examinó la consistencia interna del cuestionario DES30-Sp, utilizándose para ello el estadístico alpha de Cronbach. De acuerdo con la naturaleza de las variables, se realizó el análisis univariado, reportándose las frecuencias (%) y la media, junto con la desviación estándar para las variables cuantitativas. Se realizó un análisis bivariado empleándose el estadístico chi cuadrado para establecer la posible asociación entre estrés académico y los niveles de IL. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico Stata versión 11.

El estudio cumplió con todos los aspectos éticos de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, según la cual se clasificó como una investigación con riesgo mayor del mínimo. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes y se garantizó total confidencialidad. La investigación se llevó a cabo una vez se obtuvo la aprobación del comité de ética de la institución.

## RESULTADOS

Hicieron parte del estudio 70 estudiantes. Se presentaron cinco pérdidas, las cuales reportaron procesos infecciosos bacterianos y virales al momento de la toma de la muestra sanguínea, para un total de 65 participantes. El 70,8% fueron de género femenino y el 29,2% masculino. El promedio de la edad fue de  $19,88 \pm 2,1$  y el 100% de la población la conformaban solteros.

Se realizó la evaluación de confiabilidad del instrumento aplicado para medir los niveles de estrés asociados a los estudios de odontología, de acuerdo con el cuestionario de estrés DES-30 Sp. Se empleó el cuestionario a los estudiantes en la fase de no estrés y estrés. Se encontró, en el momento inicial, una consistencia interna con un alfa de Cronbach de 0,847, y en el momento de estrés de 0,871 (véase la Tabla 1).

Al evaluar los resultados del cuestionario aplicado en las dos fases, de no estrés y estrés, se encontró un promedio de respuesta de  $1,86 \pm 0,37$  en el primer momento, y de  $2,61 \pm 0,38$  en el segundo momento. Asimismo, diferencias significativas en la estadística ( $p < 0,05$ ). En la primera fase, el 32,3% de los estudiantes reportaron resultados de estrés, mientras que en la segunda el 87,7% resultaron con estrés (véase la Tabla 1). Los interrogantes que mostraron mayor nivel de estrés fueron el miedo a reprobado el curso, las evaluaciones, las calificaciones y el miedo a tratar con pacientes que no declaran la existencia de una enfermedad contagiosa (véase la Tabla 2).

Con respecto a los valores de las citocinas, el promedio de la IL-1 fue  $3,1 \pm 4,9$ , la IL-6 fue de  $20,55 \pm 50,02$ , el TNF $\alpha$  de  $8,620 \pm 14,6$  al momento de no estrés, la IL-1 fue de  $28,03 \pm 70,94$ , la IL-6 fue de  $10,99 \pm 30,20$  y el TNF $\alpha$  de  $6,82 \pm 10,6671$  al momento de estrés. Se comparan los resultados obtenidos en cada uno de los momentos en los que se encuentran diferencias significativas de estadística en la IL1B en el momento de estrés y no estrés ( $p < 0,05$ ) (véase la Tabla 3).

Al realizar análisis bivariado entre la presencia de estrés académico y la alteración de los valores de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF - $\alpha$ ) en el momento de estrés y no estrés, no se encontraron diferencias significativas en la estadística ( $p > 0,05$ ) (véase la Tabla 4).

**Tabla 1. Niveles de estrés asociados a los estudios de odontología, de acuerdo con el cuestionario de estrés DES-30 Sp**

Primer momento. No estrés	Media	Desviación estándar	Valor de P	Frecuencia		%	Alfa de Cronbach
Puntaje total estrés académico	1,86	0,372	0,000*	No estrés	44	67,7	0,847
				Estrés	21	32,3	
<b>Segundo momento de estrés</b>							0,871
Puntaje total estrés académico	2,61	0,383		No estrés	8	12,3	
				Estrés	57	87,7	

Nota. \*p < 0,05. **Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2. Respuestas frente algunas preguntas del cuestionario de estrés DES-30 Sp en el momento de no estrés y estrés**

Cuestionamiento	Momento de no estrés		Momento de estrés	
	Media	DE	Media	DE
Miedo a reprobar un curso o año	2.59	1.131	3.24	0.783
Evaluaciones y calificaciones	2.32	0.981	3.19	0.807
Miedo a tratar pacientes que no declaran la existencia de una enfermedad contagiosa	1.92	0.955	2.95	0.858
Impuntualidad de sus pacientes y faltas a sus citas	2.02	0.852	2.89	0.832
Cumplimiento de los requisitos de graduación	1.97	0.933	2.89	0.960
Falta de tiempo para realizar las tareas asignadas	2.25	0.983	2.84	0.872
Dificultad de las tareas asignadas	2.03	0.718	2.71	0.662

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 3. Valores de las citocinas en el momentos de no estrés y estrés**

	Primer momento de no estrés		Momento de estrés		Valor de P
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
IL-1B	3.163	4.9945	28.038	70.9449	0.006*
IL-6	20.558	50.0269	10.997	30.2019	0.149
TNF - $\alpha$	8.620	14.6454	6.820	10.6671	0.345

Nota. \*p < 0,05. **Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 4. Presencia de estrés académico y la alteración de los valores de citoquinas en el momento de estrés y no estrés**

Momento de no estrés										
		IL-1B		Valor P	IL - 6		Valor p	TNF - $\alpha$		Valor P
		Valor normal	Valor alterado		Valor normal	Valor alterado		Valor normal	Valor alterado	
Presencia de estrés académico	No	38	6	0.64	19	25	0.487	34	10	0.07
	Si	19	2		11	10		20	1	
Momento de estrés										
		IL-1B		Valor P	IL - 6		Valor p	TNF - $\alpha$		Valor P
		Valor normal	Valor alterado		Valor normal	Valor alterado		Valor normal	Valor alterado	
Presencia de estrés académico	No	3	5	0.20	5	3	0.301	7	1	0.91
	Si	35	22		45	12		49	8	

Nota. \*p < 0,05 (Chi cuadrado). **Fuente:** elaboración propia.



## DISCUSIÓN

Si bien diversos estudios relacionaron el estrés psicológico con cambios inmunológicos, (11-13), otro factor interesante es el estrés académico; Assaf et al. afirmaron que el grado de estrés experimentado por los estudiantes puede diferir de una universidad a otra según el sistema universitario, el entorno y la cultura del país, la alta carga de estudio, demasiadas asignaciones, la presión financiera, o los compromisos académicos. Estos son algunos de los factores estresantes, pero casi todos los autores consideran el examen académico como un estresor natural (14).

Con respecto al examen académico como estresor, Marucha et al. estudiaron el efecto de la cicatrización y los niveles de citocinas en estudiantes expuestos a un estímulo estresor como lo es una prueba académica. Los estudiantes mostraron mayores niveles de estrés en el periodo de exámenes (8), resultado que coincide con el actual reporte, en el cual el 89,9% de los estudiantes reportaron estrés, encontrándose diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ) al momento de realizar una prueba académica, mientras que al regreso de las vacaciones solo el 33,3% de los estudiantes reportaban estrés. Esto confirma que cuando se trata de estrés académico, las pruebas académicas son uno de los factores principales.

Con relación al estrés académico y los valores de citosinas, Kang et al. estudiaron la respuesta de la IL-2, interferón gamma, la IL-4, IL-5 e IL-6 al estrés académico en 24 estudiantes. Obtuvieron muestras de sangre durante los periodos de no exámenes y exámenes, reportaron cambios que incluyeron la baja producción de IL-2 e interferón gamma y el aumento de IL-6. Los resultados indicaron que los exámenes indujeron cambios significativos en la producción de citoquinas (15); en el presente trabajo, los valores de IL-6 y TNF mostraron menores niveles celulares en el momento de estrés, en comparación con los valores al momento de no estrés, pero la IL-1 mostró un comportamiento diferente con valores superiores en el momento de estrés y niveles inferiores bajo situación de no estrés. Discrepan estos resultados con los de Marucha et al., quienes reportaron que la IL-1 redujo sus valores cuando el estudiante se encontraba bajo situación de estrés (8). Estos resultados podrían responder a la liberación fisiológica de las catecolaminas y los corticoides que actúan a través de receptores correspondientes en las células inmunitarias, de manera que producen un cambio en el equilibrio de las citosinas, los cuales pueden variar dependiendo de la naturaleza de los factores estresantes (en este caso, estrés académico).

## CONCLUSIONES

Con el presente trabajo es posible concluir que las pruebas académicas son unos de los factores causantes de estrés académico en los estudiantes, y que este influye en la variación de los valores de la IL-1, la IL-6, y el TNF- $\alpha$ , aunque en la evaluación de la relación de estrés académico y los valores de citoquinas no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

## REFERENCIAS

1. Hillard CJ, Beatka M, Sarvaideo J. Endocannabinoid signaling and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Compr Physiol*. 2016; 7(1):1-15.
2. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014 may; 58(2-3):193-210.
3. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966:290-303.
4. Montoya Ruiz C, Rugeles López M, Jaimes Barragán F, Velilla Hernández P. Variaciones alélicas en los genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y su asociación con la susceptibilidad y el curso clínico de la sepsis. *Iatreia*. 2013; 26(1):67-76.
5. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Sc W J*. 2014; 2014:780616.
6. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system-organization, physiology and immunoregulation. *Neuroim*. 2006; 13(5-6):257-67.
7. Pozos BE, Radilloa M, Preciado Serranoa M, Acosta Fernández M, Aguilera Velascoa D. Academic stress as a predictor of chronic stress in university students. *Psic Ed*. 2014; 20:47-52.
8. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosom Med*. 1998 may; 60(3):362-5.
9. Murphy L, Denis R, Ward CP, Tartar JL. Academic stress differentially influences perceived stress, salivary cortisol, and immunoglobulin-A in undergraduate students. *Stress*. 2010; 13:365-370.
10. Polychronopoulou A, Divaris K. Dental students' perceived sources of stress: a multi-country study. *J Dent Educ*. 2009; 73(5):631-9.

11. Rehm KE, Sunesara I, Tull MT, Marshall GD. Psychological stress moderates the relationship between running volume and CD4+T cell subpopulations. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(2):449-57.
12. Househam AM, Peterson CT, Mills PJ, Chopra D. The effects of stress and meditation on the immune system, human microbiota, and epigenetics. *Adv Mind Body Med*. 2017; 31(4):10-25.
13. Plourde A, Lavoie KL, Raddatz C, Bacon SL. Effects of acute psychological stress induced in laboratory on physiological responses in asthma populations: A systematic review. *Respir Med*. 2017 jun; 127:21-32.
14. Assaf AM, Al-Abbassi R, Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response. *Saudi Pharm J*. 2017; 25(8):1237-1247.
15. Kang DH, Fox C. Th1 and Th2 cytokine responses to academic stress. *Res Nurs Health*. 2001; 24(4):245-57.