

# CUANTIFICACIÓN Y RELACIÓN DE LOS NIVELES DE DEPRESIÓN, ANSIEDAD, IL-6 Y CORTISOL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## QUANTIFICATION AND REPORT ON DEPRESSION, ANXIETY, IL-6 AND CORTISOL LEVELS IN PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE SCLEROSIS

*Paula Bernia Tarragó<sup>a</sup>, Miriam Macías López<sup>b</sup>  
y Thalía Estela Peralta Chamba<sup>c</sup>*

Fechas de recepción y aceptación: 20 de julio de 2019, 2 de septiembre de 2019

### RESUMEN

*Marco teórico:* La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que cursa con inflamación y desmielinización neuronal, y que presenta alteraciones emocionales que tienen un impacto en la sintomatología y evolución de la enfermedad. *Objetivos:* establecer el estado emocional de enfermos de EM, concretamente su nivel de ansiedad y depresión, así como los niveles de marcadores fisiológicos relacionados con la inflamación, como son interleuquina 6 (IL-6) y el cortisol, y su posible correlación. *Material y métodos:* Se trata de un estudio descriptivo, analítico y transversal. La población de estudio fue de 50 pacientes con EM, a los que se les pasó los cuestionarios: Inventario de depresión de Beck (BDI-II) e Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI). También se obtuvo una muestra de suero y de saliva cuantificando de ambas la IL-6 y el cortisol, respectivamente, mediante técnica de ELISA. *Resultados:* Los niveles de ansiedad (estado y rasgo), depresión, IL-6 en suero y cortisol en saliva, son elevados respecto a los valores normales; existiendo únicamente correlación entre ambos tipos de ansiedad, ansiedad y depresión y ansiedad estado e IL-6. *Conclusiones:* Los pacientes con EM presentan alteración emocional evidenciada por: elevados niveles de

<sup>a</sup> Hospital Universitario de la Ribera.

\* Correspondencia: Hospital Universitario de la Ribera. Ctra. Corbera, km 1. 46600 (Alzira), Valencia. España.

E-mail: bernia.paula@gmail.com

<sup>b</sup> UCI/Reanimación. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO).

<sup>c</sup> Área de laboratorio. Hospital Quirónsalud Valencia.



ansiedad y depresión que se correlacionan, elevados niveles de IL-6 que se correlacionan con la ansiedad estado, así como elevados niveles de cortisol que no se correlacionan con la percepción de ninguna de las variables emocionales.

*Palabras clave:* esclerosis múltiple, ansiedad, depresión, interleuquina 6 y cortisol.

## ABSTRACT

*Theoretical framework:* Multiple sclerosis is a neurodegenerative disease that co-occurs with inflammation and neuronal demyelination and that presents emotional alterations that have an impact on the symptoms and evolution of the disease. *Objectives:* to establish the emotional state of MS patients, more specifically the level of anxiety and depression, as well as the levels of physiological markers related to inflammation such as Interleukin 6 (IL-6) and cortisol, and their possible correlation. *Material and methods:* this is a descriptive, analytical and transversal study. The study population consisted of 50 patients with MS, to whom two questionnaires were handed: Beck Depression Inventory (BDI-II) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Serum and saliva samples were also obtained, quantifying IL-6 and cortisol respectively, by the ELISA technique. *Results:* levels of anxiety (state and trait), depression, IL-6 in serum and cortisol in saliva, are elevated compared to normal values; there being only a correlation between both types of anxiety, anxiety and depression and state anxiety and IL-6. *Conclusions:* patients with MS suffer from emotional disturbance which is evidenced by: high levels of anxiety and depression that correlate, high levels of IL-6 that correlate with state anxiety, and high levels of cortisol that do not correlate with the perception of any of the emotional variables.

*Keywords:* Multiple sclerosis, anxiety, depression, interleukin 6 and cortisol.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa de origen autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC), y que está incluida en el conjunto de enfermedades desmielinizantes inflamatorias idiopáticas<sup>1</sup>. La EM es una enfermedad de curso crónico, no contagiosa y sin cura a día de hoy. Representa la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes de entre 25-30 años, afectando a cerca de 1 de cada 1.000 personas, más frecuentemente a mujeres, con una relación 2: 1<sup>2,3</sup>.

La etiología de la EM aún sigue siendo difícil de definir, pero se ha visto que hay un factor genético, ya que existe un 20 % de posibilidades de que un familiar de un enfermo de EM pueda padecerla. En cuanto a los distintos



factores ambientales que pueden influir, se ha observado que hay un aumento en zonas donde hay menos exposición solar y, por lo tanto, menos niveles de vitamina D. También el contacto con algunos virus y bacterias puede afectar, además de otros factores como el estrés, los desequilibrios hormonales y la dieta<sup>4,5</sup>.

Pero, sobre todo, al tratarse de una enfermedad autoinmune, destaca la actividad inmunológica, representada especialmente por elementos concretos del sistema inmune. En la EM, las células T son autorreactivas, por lo que reaccionan con antígenos que hay en el SNC, propagando una respuesta autoinmune contra el SNC. Este ataque se caracteriza por lesiones inflamatorias focales en la sustancia blanca, conocidas como placas, donde hay una pérdida de mielina sobre todo en zonas periventriculares, el nervio óptico, tronco encefálico y la médula espinal<sup>6,7</sup>.

### *Signos y síntomas*

En la EM las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, pero los signos y síntomas habitualmente más evidentes son los siguientes:

- Alteraciones motoras: debilidad muscular, espasticidad y alteración de reflejos.
- Alteraciones sensitivas: vibración, termoalgesia, dolor y el Signo de Lhermitte.
- Alteraciones cerebelosas: la ataxia, el temblor, el nistagmo y la disartria.
- Alteraciones de los nervios craneales: disminución de la agudeza visual (AV), alteraciones de los movimientos oculares, signos bulbares y vértigo.
- Alteraciones de la autonomía: disfunción vesical, disfunción intestinal, disfunción sexual, sudoración y vasculares.
- Alteraciones misceláneas: fatiga.
- Alteraciones psiquiátricas: alteraciones cognitivas, euforia, y especialmente ansiedad y depresión<sup>1</sup>.



### *Interleuquina 6 (IL-6), ansiedad y depresión*

Estudios recientes indican que hay niveles más altos de interleuquina 6 (IL-6) en enfermedades inflamatorias con trastornos del sistema nervioso<sup>8,9</sup>.

La EM está mediada por las células T, cuya activación parece tener relación con el aumento de la IL-6. La IL-6 es una citoquina con varios efectos sobre el sistema neuroinmune y que se encuentra predominantemente en las zonas de desmielinización, por lo que sirve como biomarcador de la EM<sup>10</sup>.

Se ha visto que una respuesta inmune que curse con un aumento de citoquinas proinflamatorias generalmente se relaciona con síntomas de depresión. Recientemente se ha visto que había concentraciones elevadas de IL-6 durante el estado agudo de la depresión, y al remitir esos niveles de IL-6 la percepción de depresión disminuyó. En este sentido la IL-6 se ha usado como biomarcador asociado con la efectividad en el tratamiento de la depresión<sup>11</sup>.

La ansiedad, normalmente asociada a un síntoma depresivo, confiere un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias; asimismo, la ansiedad puede estar asociada con la actividad inflamatoria. En relación con esto, un estudio midió los niveles de IL-6, comparando los resultados de un grupo ansioso y otro no ansioso, y se vio que los niveles de IL-6 eran significativamente más altos en el grupo de ansiosos, independientemente de la edad y el sexo<sup>12</sup>.

### *Cortisol, ansiedad y depresión*

El cortisol es una hormona esteroidea, producto del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). El cortisol es un biomarcador que responde a los niveles de estrés biológico, además de interferir en la regulación de distintas funciones en el cuerpo como el funcionamiento de sistema inmunológico e inflamatorio, los procesos metabólicos, la activación metabólica y energética, entre otros. De la misma manera, se ha visto que el cortisol puede estar implicado en trastornos de salud mental y física<sup>13</sup>.

Los niveles de cortisol matutinos elevados, durante un metanálisis, se han relacionado con la depresión; por lo que se ha propuesto el cortisol matutino como marcador de vulnerabilidad en la depresión. Aunque se tiene menor conocimiento sobre la relación del cortisol y la ansiedad, un grupo de investiga-



ción sugirió que el cortisol matutino también se encontraba elevado en individuos con ansiedad. Por otro lado, también se ha encontrado que los niveles de cortisol estaban disminuidos en pacientes con trastorno de ansiedad<sup>14</sup>.

### *Ansiedad y depresión en la EM*

La EM es una enfermedad que afecta a todos los ámbitos de la vida, incluidos el empleo, las relaciones, la vida social y las actividades de la vida diaria, lo que supone una calidad de vida más baja que en otras enfermedades crónicas. Debido a la naturaleza de la enfermedad, el curso de esta es impredecible y causa entre las personas que la padecen una gran incertidumbre. Por lo que no sorprende que haya una comorbilidad psiquiátrica en pacientes con EM. Los trastornos de ansiedad están presentes entre el 36 y el 54 % de la población con EM, y un 30 % presentan síntomas compatibles con el trastorno de ansiedad generalizada<sup>15,16</sup>.

La ansiedad y la depresión se han asociado a una menor calidad de vida y una disminución de la adherencia en la terapia de la EM. Aunque se conocen los efectos adversos de la ansiedad y la depresión sigue sin tratarse adecuadamente, ya sea por falta de literatura con consideraciones específicas en la EM o por el infradiagnóstico tanto en la población general como en la población con EM<sup>17</sup>.

Por lo tanto, el objetivo principal que se planteó en este estudio fue establecer el estado emocional de enfermos de EM, valorando los niveles de ansiedad, depresión, así como su posible correlación. Por otra parte, debido a su posible implicación en el estado emocional y en las variables concretas de ansiedad y depresión, también se pretendió valorar el nivel de IL-6 y cortisol en suero, así como su posible relación entre ellos y con respecto a la percepción de ansiedad y depresión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

Se trata de un estudio descriptivo, analítico y transversal.



### *Muestra poblacional*

La muestra para el estudio se obtuvo de pacientes afiliados a las principales asociaciones de EM de la Comunidad Valenciana. Para ello se contactó previamente con la dirección de cada centro para explicarles el proyecto, y estos a su vez lo hicieron llegar a los pacientes de sus asociaciones. Un total de 67 pacientes mostraron interés en participar. A estos pacientes se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de edad, estar diagnosticado de EMRR o EMSP al menos desde hace un año y seguir un tratamiento con Acetato de glatirameró e interferón beta. Asimismo, se excluyeron de este estudio a mujeres embarazadas o en estado de lactancia, enfermos con demencia, evidencia de abuso de alcohol o drogas, con presencia de patología cardíaca, pacientes renales con creatinina dos veces superior a los marcadores normales o que estuvieran incluidos en otros estudios. Tras la aplicación de estos criterios la muestra estuvo compuesta por 50 pacientes.

### *Procedimiento*

Una vez obtenida la muestra poblacional, tanto los pacientes como sus familiares recibieron información detallada sobre el estudio. Tras aceptar los requisitos, los participantes firmaron un consentimiento informado.

### *Mediciones*

- *Inventario de depresión de Beck (BDI-II)*

El Inventario de depresión de Beck (BDI)<sup>18</sup> es un cuestionario de autoevaluación usado para medir los síntomas depresivos. La escala BDI es una de las herramientas más usadas habitualmente para medir la severidad (intensidad de los síntomas) de la depresión, es la escala que destaca más en elemento cognitivo de la depresión, por lo que es la que más aspectos cognitivos mide. Debido a estas cualidades, se trata de una escala muy apropiada para valorar las repercusiones de la enfermedad depresiva en la función cognitiva de las personas que han sido diagnosticadas con EM. Sin embargo, no mide síntomas motores ni de ansiedad.



Hay tres versiones de la escala BDI, la versión original fue publicada en el 1961, y se compone de 21 ítems. Posteriormente fueron publicadas dos revisiones, en 1979 la BDI-IA y en el 1996 la BDI-II. Más tarde, en 1975, fue adaptada y validada en castellano.

La versión original está basada en la descripción del paciente a lo largo de distintos ítems como ánimo, pesimismo, sensación de fracaso, insatisfacción, culpa, irritabilidad, ideas suicidas, llanto, aislamiento social, indecisión, cambios en el aspecto físico, dificultad en el trabajo, insomnio, fatigabilidad, pérdida de apetito, pérdida de peso, preocupación somática y pérdida de la libido.

En este estudio se utiliza la segunda versión de la escala (BDI-II), donde sustituyen la valoración del aspecto físico, la pérdida de peso, la preocupación somática y la dificultad para trabajar por agitación, la dificultad de concentración, la pérdida de energía y sentimientos de inutilidad. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos que se encuentran recogidos en los manuales internacionales de clasificación de enfermedades mentales DSM-V<sup>19</sup> y CIE-10<sup>20</sup>.

Este cuestionario autoadministrado compuesto de 21 ítems contempla cuatro opciones de respuesta. Cada ítem se responde en una escala de 4 puntos, de 0 a 3, excepto los ítems 16 (cambios en el patrón de sueño) y 18 (cambios en el apetito) que contienen 7 categorías.

Al sumar todos los ítems se obtendrá un valor que se encuentre el rango de 0 y 63, indicando la gravedad de los síntomas depresivos; los puntos de corte aceptados son: 0-10: sin depresión; 11-20: depresión leve; 21-30: depresión moderada; más de 31: depresión grave<sup>21</sup>.

- *Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)*

Dado que el Inventario de depresión de Beck (BDI) no valora la sintomatología ansiosa que frecuentemente está asociada a la EM, se ha usado el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)<sup>22</sup> para medir el nivel de ansiedad en la muestra utilizada del estudio.

Esta escala se utiliza habitualmente para poder conseguir una medida significativa del nivel de ansiedad de estado y de la ansiedad rasgo. La ansiedad estado hace referencia a cómo se siente el sujeto en un momento dado, mientras que la ansiedad rasgo describe cómo se siente generalmente el sujeto.



A menudo esta escala es utilizada en entornos clínicos para diagnosticar la ansiedad y para distinguirla de los síndromes depresivos.

A lo largo de este estudio se ha utilizado IDARE<sup>23</sup>, la versión en español del cuestionario STAI, publicada por Spielberger et al. con la ayuda de psicólogos de 10 países latinoamericanos. IDARE también ha sido validada con una población española<sup>24,25</sup>. El formulario consta de 20 ítems para abordar la ansiedad de rasgo y 20 ítems más para la ansiedad estado. Todos los ítems se puntúan de 1 a 4; cuanto más alto sea puntaje, mayor es el nivel de ansiedad.

La clasificación para la escala STAI es la siguiente: 0-19 ansiedad leve; 20-39 ansiedad moderada; más de 40 ansiedad elevada<sup>26</sup>.

- *Extracción sanguínea y análisis de IL-6*

A las 11:00 a. m., se realizó una extracción sanguínea en ayunas a todos los pacientes, separando, mediante centrifugación de las muestras, el suero del plasma. De este suero, la IL-6 se midió mediante técnica de ELISA (R&D Systems).

- *Obtención de muestras de saliva y análisis de cortisol*

Al mismo tiempo (11:00 a. m.) se obtuvo una muestra de saliva de aproximadamente 2 ml en tubos estériles. De cada una de estas muestras se midió el cortisol, nuevamente mediante la técnica de inmunoensayo ELISA (Salivary Cortisol ELISA SLV-2930 kit, DRG International Inc.).

### *Tratamiento estadístico*

El tratamiento estadístico se realizó con la herramienta SPSS v.23. Inicialmente se valoró la distribución de las variables investigadas a través de métodos estadísticos para la evaluación de la normalidad, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, tras lo que se obtuvo que se comportaban de manera no normal. Se empleó una prueba de Spearman de dos colas para el análisis de correlación, para la cual un valor de p inferior a 0,05 se consideró significativo. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, o el número de pacientes y el porcentaje.





### *Consideraciones éticas*

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>27</sup> tras aprobación del protocolo empleado por el Comité de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental (número de procedimiento H1512345043343).

### RESULTADOS

Este estudio analizó finalmente una muestra de 50 enfermos de EM con un 74 % de pacientes con RR y un 26 % con SP. La edad media de la población fue de  $47,04 \pm 12$ , siendo los porcentajes por sexo del 31,4 % para hombres y 68,6 % para mujeres, que son representativos de lo aceptado en la actualidad<sup>28</sup>.

En cuanto a los valores medios de las variables analizadas en muestras biológicas, se puede apreciar que los niveles de IL-6 en suero, que fueron de  $3,67 \pm 3,55$  pg/ml, están por encima de la normalidad, que se sitúa en  $1,4$  pg/ml<sup>29</sup>. Y por lo que respecta al cortisol en saliva, los niveles fueron de  $4,49 \pm 4,05$  ng/ml, estando igualmente por encima del valor normal de una persona sana y a esa misma hora de recogida, que es de  $1.00-3.33$  ng/ml para adultos<sup>30</sup> (tabla 1).

Por otra parte, los niveles medios de depresión, y ansiedad rasgo y estado, medidos mediante las escalas descritas en el apartado de material y métodos, fueron respectivamente  $12,45 \pm 8,91$ ;  $24,8 \pm 12,08$  y  $22,0 \pm 8,91$  (tabla 1). En cuanto a los niveles de depresión, estos se sitúan por encima de la normalidad para ese mismo test, que es de 0-10. Y con respecto a los niveles de ansiedad rasgo y estado, estos se sitúan por encima de 20, por lo que los pacientes presentan ansiedad moderada.

Finalmente se analizaron las correlaciones entre variables. Se pudo ver que existe correlación significativa entre los niveles de ansiedad estado y ansiedad rasgo con la percepción de depresión, la ansiedad estado con la ansiedad rasgo, y la ansiedad estado con los niveles de IL-6 en suero sanguíneo. Para el resto de variables no se observó correlación significativa (tabla 2).



TABLA 1  
Valores medios de las variables analizadas en el estudio

Variable	Media±DE
IL-6 pg/ml	3,67±3,55
Cortisol ng/ml	4,49±4,05
Depresión	12,45±8,91
Ansiedad rasgo	24,8±12,08
Ansiedad estado	22,0±8,91

IL-6: Interleuquina 6; DE: Desviación estándar

TABLA 2  
Valores de correlación de las variables analizadas en el estudio

Variable		IL-6	Cortisol	Ansiedad estado	Ansiedad rasgo	Depresión
Ansiedad estado	<i>P valor</i>	,048*	,134	-	-	,000***
Ansiedad rasgo	<i>P valor</i>	,405	,951	,000***	-	,000***
Depresión	<i>P valor</i>	-	-	-	-	-
IL-6	<i>P valor</i>	-	,533	-	-	,601
Cortisol		-	-	-	-	,576

IL-6: Interleuquina; \*: correlaciones estadísticamente significativas  $p < 0,05$ ; \*\*\*: correlaciones estadísticamente significativas  $p < 0,001$

## DISCUSIÓN

Para un mejor seguimiento de la discusión y teniendo en cuenta el gran número de objetivos planteados en el trabajo, esta se realizará en subapartados relacionados directamente con cada uno de los objetivos secundarios.



### *Niveles de ansiedad y depresión en enfermos de EM*

Para tratar a los pacientes es clave tratar, además, la comorbilidad relacionada con aspectos emocionales, pues se ha observado que, en los pacientes con un infradiagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica, hay una menor adherencia del tratamiento de la EM<sup>15-17</sup>.

Los pacientes con EM presentan unos niveles de calidad de vida más bajos que en otras enfermedades crónicas debido a que la enfermedad afecta a todos los ámbitos de la vida del paciente. Se ha evidenciado que en pacientes con EM existe más comorbilidad psiquiátrica que en la población general, destacando, entre las emociones negativas más prevalentes, las de la depresión y la ansiedad. En la literatura se ha observado que la incidencia y la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con EM son mayores que en comparación con otros individuos. Para obtener el mejor resultado del tratamiento de la EM no solo hay que tratar los síntomas propios de la enfermedad, sino que también se debe diagnosticar y tratar la comorbilidad lo antes posible. En unos estudios retrospectivos donde se entrevistó a pacientes con EM sobre cambios emocionales antes y después de saber el diagnóstico, los pacientes presentaban ansiedad, miedo, incertidumbre, *shock*; lo que puede desempeñar un papel relevante en el deterioro psicológico en el futuro. De la misma manera, también se observó que, al conocer el diagnóstico, los pacientes tuvieron sentimientos de alivio, lo que posibilita herramientas como la aceptación, la búsqueda de ayuda y la esperanza para afrontar la EM<sup>31</sup>.

Los trastornos psiquiátricos tienen un papel importante en la EM, sobre todo la depresión y la ansiedad, que han sido asociadas con unas tasas elevadas de ideación suicida y autolesiones, en comparación con aquellos cuyos niveles de ansiedad y depresión son leves o nulos. El nivel de discapacidad neurológica parece no ser un factor de riesgo para el suicidio. Estos trastornos también se han visto asociados con la actividad de la enfermedad<sup>32</sup>. Conforme la EM va avanzando y hay un aumento de la discapacidad, esta tiene un impacto mayor en los pacientes, lo que disminuye la calidad de vida.

A día de hoy existe un enfoque más amplio sobre la población de EM acerca de la depresión y la cognición. En cambio, son pocos los estudios que se han centrado principalmente en la ansiedad en pacientes con EM. En



un reciente estudio se ha observado que la ansiedad es más frecuente en la enfermedad que la depresión. Durante el estudio longitudinal se vio que los pacientes presentaban niveles más altos de ansiedad en los años posteriores al diagnóstico. Lo mismo en otro estudio, donde se vio que la prevalencia del trastorno de ansiedad era del 18,6 %. Estos estudios observaron que en la mayoría de los casos los trastornos de ansiedad no habían sido diagnosticados, habiendo diagnosticado y tratado al 34 % de pacientes con EM que tenían trastorno de ansiedad. La ansiedad fue uno de los primeros síntomas observados antes de que fueran diagnosticados de EM<sup>33</sup>. Y esta tiene un impacto directo en la evolución de la patología. Se ha visto a lo largo de diferentes estudios, donde comparaban a pacientes de EM con recaídas agudas de la enfermedad y sin recaídas, que el primero de estos grupos presentaba niveles más altos de ansiedad comparados con el grupo de remisión o con la población general<sup>31,33</sup>.

Dentro de la ansiedad, podemos distinguir la ansiedad rasgo de la ansiedad estado. La ansiedad rasgo es aquella que es inherente a la persona; es decir, está relacionada con la manera en que la persona percibe y responde ante situaciones peligrosas<sup>34</sup>. La ansiedad estado se define como aquel estado emocional transitorio de ansiedad unida a sentimientos subjetivos de nerviosismo, tensión y aprensión<sup>35</sup>.

Los resultados obtenidos por nosotros refuerzan estas conclusiones. En cuanto al nivel de depresión, estos se mostraron por encima de la normalidad, mostrando para esta población una media de depresión leve. Y en cuanto a la percepción de ansiedad, tanto tipo rasgo como estado, también se encuentran elevadas. Concretamente, los niveles de ansiedad rasgo eran más altos ( $24,8 \pm 12,8$ ) que los de la ansiedad estado ( $22,1 \pm 8,91$ ).

### *Relación entre ansiedad y depresión en pacientes de EM*

Los síntomas de la ansiedad son más diversos que los de la depresión, por lo que suelen ser más difíciles de detectar, además de que hay una mayor superposición de los síntomas de ansiedad<sup>36</sup>. Sin embargo, hay varios estudios que han encontrado asociaciones significativas entre la ansiedad y la



depresión<sup>31-33</sup>. Un estudio prospectivo de dos años observó que la depresión predecía a la ansiedad, y esta posteriormente predecía la depresión; por lo que se concluyó con que la depresión fue el elemento más importante asociado con la ansiedad.

Como hemos visto anteriormente, algunos estudios han asociado la depresión y la ansiedad con la EM. Pero a lo largo del actual estudio, hemos querido averiguar si existía algún tipo de asociación entre los distintos tipos de ansiedad (rasgo y estado) y la depresión, y hemos podido observar que sí se dan correlaciones significativas tanto en la ansiedad rasgo como en la ansiedad estado en relación con la depresión. Además, cabe señalar que entre ambos tipos de ansiedad también se observa una correlación significativa.

#### *Niveles de IL-6 en suero de pacientes con EM*

La IL-6 tiene un papel relevante sobre el sistema neuroinmune. Además, a nivel del sistema inmune se localiza especialmente en las zonas de desmielinización, por lo que se acepta como biomarcador de la EM<sup>10</sup>. Nuestros resultados se encuentran en esta línea, ya que encontramos que para pacientes con EM sus niveles a nivel periférico en suero sanguíneo se sitúan muy por encima de los valores normales.

#### *Niveles de cortisol en saliva de pacientes con EM*

El cortisol es un biomarcador que responde a los niveles de estrés biológico, además de interferir en la regulación de distintas funciones en el cuerpo como el funcionamiento de sistema inmunológico e inflamatorio, por lo que sus niveles en concentraciones elevadas pueden estar relacionados con enfermedades neurodegenerativas que cursen con alteraciones emocionales, como podría ser el caso de la EM. Nosotros hemos pretendido cuantificar estos niveles para nuestra población de estudio y, efectivamente, estaban muy por encima de la normalidad asumida a esa hora del día.



### *Relación entre la producción de IL-6, y los niveles de ansiedad y depresión para la enfermedad*

La relación entre los niveles de inflamación y la percepción de ansiedad se ha podido evidenciar. En los últimos años se ha visto que los niveles altos de la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y la IL-6 entre otros, evidencian que existe una desregulación inmune. Estos datos van de la mano con la teoría de que diversos síntomas, entre los que se encuentra la ansiedad, son resultado de niveles de inflamación elevados<sup>37</sup>. Esto se confirma para enfermedades que cursan con inflamación. En este sentido, en un estudio realizado en pacientes cardíacos que iban a someterse a una cirugía cardíaca, se observó que había concentraciones más elevadas de IL-6 después de la cirugía, lo que se asoció a la falta de sueño, que a su vez se vinculó con ansiedad en los pacientes después de la intervención quirúrgica<sup>38</sup>.

También en situaciones traumáticas se aprecia esta asociación. En un estudio donde se analizó si había relación entre diversos marcadores, entre ellos la IL-6, con el trastorno de ansiedad en niños que habían pasado por eventos traumáticos, se vio que aquellos que habían sido diagnosticados con trastorno por ansiedad tenían niveles más altos de IL-6<sup>39</sup>.

Sin embargo, en otro estudio en el que se tenía como objetivo identificar los mediadores inmunitarios que reflejen la ansiedad y el estado de ánimo en adultos jóvenes sanos, los resultados mostraban unos niveles de IL-6 que no se asociaban significativamente con la ansiedad<sup>40</sup>. Por lo que se puede deducir que la relación entre ambas variables se da solo en circunstancias patológicas, y no en individuos sanos que presentan niveles altos de ansiedad.

En cuanto a los resultados de nuestro estudio, también se observó relación entre los niveles elevados de ansiedad estado y los niveles elevados de IL-6 en suero. En cambio, no se observó esta correlación de la citoquina con los niveles de ansiedad rasgo.

Por otra parte, en la relación de la IL-6 con la percepción de depresión, los avances tanto en genética como en biología molecular han llevado a identificar asociaciones entre los genes implicados en la regulación del sistema inmunitario y el aumento del riesgo de enfermedades psiquiátricas. A lo largo de un estudio donde se comparaban distintos niveles de citoquinas con distintos trastornos psiquiátricos, entre ellos la depresión, con un grupo control, se halló que



los niveles de IL-6 estaban aumentados significativamente en comparación con la muestra de control y que al tratar la enfermedad aguda los niveles de IL-6 disminuyeron. Además, en aquellos pacientes en los que su depresión era crónica se observaron niveles más altos de IL-6 en comparación con los controles<sup>41</sup>.

En cánceres avanzados es común que los pacientes padezcan depresión, lo que dificulta la adherencia al tratamiento y, por tanto, disminuye la calidad de vida y el tiempo de supervivencia, ya que se reduce la capacidad del sistema inmunitario para identificar y eliminar las células tumorales. La depresión y la calidad de vida están relacionadas con cambios de concentración de los niveles de citoquinas, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos involucrados. En este estudio se comparó los niveles de citoquinas con pacientes de cáncer de pulmón. Se encontró que, en aquellos con depresión leve y moderada, en comparación con los pacientes sin depresión, presentaban niveles significativamente más elevados de IL-6, con una tendencia a tener niveles más altos cuando la depresión es más grave<sup>42</sup>.

También pacientes con depresión asociada a la ideación suicida presentan niveles más altos de IL-6 en comparación con los pacientes sin pensamientos suicidas<sup>43-45</sup>.

También se ha podido observar que para el tratamiento de la hepatitis C, al usar IFN- $\alpha$ , pueden aparecer síntomas psiquiátricos, que se han relacionado con una elevación de citoquinas, incluida la IL-6, dado que esta desempeña un papel importante en la aparición de síntomas depresivos. En este estudio también se ha podido demostrar que aquellos pacientes con un historial de trastorno depresivo o ansiedad tenían un riesgo mucho más elevado de padecer un episodio depresivo durante la terapia antiviral<sup>46</sup>.

En cambio, en los resultados de este estudio no se ha podido encontrar una correlación entre los niveles de depresión de los pacientes con EM y los niveles en suero sanguíneo de la IL-6.

### *Relación entre la producción de cortisol, y los niveles de ansiedad y depresión para la enfermedad*

En un estudio realizado en mujeres adolescentes cuya madre presentaba o no trastornos psiquiátricos, se observó que las adolescentes con antecedentes



maternos de algún trastorno mental, entre ellos la depresión, presentaban niveles de cortisol más altos a los 30 minutos de despertarse que aquellas que sin antecedentes maternos con trastornos psiquiátricos. Por otro lado, también se observó que existía una relación similar en los hijos cuyas madres habían sido diagnosticadas con ansiedad, mostrando niveles elevado de cortisol a los 30 minutos de levantarse<sup>14</sup>.

En cuanto a la enfermedad de estudio, en varios trabajos se ha visto que los niveles de cortisol son más elevados en pacientes con EM, lo que señala que en el eje HPA hay una hiperactividad. Distintas hipótesis apuntan a que estos niveles influyen en la percepción de depresión durante el transcurso de la EM, ya que se han encontrado niveles más altos de cortisol en los pacientes de EM deprimidos. En pacientes con EMRR, se ha observado niveles más altos de cortisol en comparación con el grupo control de personas sanas; además de encontrar niveles más bajos durante recaídas agudas de la etapa estable de la EM<sup>47</sup>.

En nuestro estudio se han encontrado niveles altos de cortisol, pero no se ha encontrado correlación ni con la depresión ni con la ansiedad rasgo o estado. Esto puede deberse a que las muestras recogidas de cortisol fueron en saliva por la mañana; por lo que los niveles de cortisol pueden estar influenciados por las vivencias estresantes puntuales de las últimas horas de los pacientes y no por un proceso inflamatorio crónico. Por lo tanto, en algunos estudios sí que se ve una clara relación entre el cortisol y los niveles de ansiedad y depresión, pero en otros, no, lo cual implica que deben llevarse a cabo más investigaciones y tener en cuenta el método de recogida de las muestras de cortisol, para que estén lo menos influenciadas posibles por situaciones estresantes puntuales, obteniendo conclusiones más esclarecedoras.

## CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio fueron las siguientes:

Se observó que, como consecuencia de la enfermedad, el estado emocional de enfermos de EM aparece alterado en relación a los niveles de ansiedad y depresión valorados en el estudio.





A su vez, el nivel de ansiedad de enfermos de EM se mostró aumentado respecto a los valores normales, tanto en la ansiedad estado como en la ansiedad rasgo. El nivel de depresión de enfermos de EM era aumentado respecto a los valores normales. La ansiedad rasgo y estado se correlacionan con la percepción de depresión en enfermos de EM.

Finalmente, en cuanto a las variables fisiológicas, los niveles de IL-6 en suero de pacientes de EM se encuentran elevados; los niveles de cortisol en saliva en estos pacientes también son elevados; los niveles de IL-6 se relacionan únicamente con la ansiedad estado percibida por los pacientes de EM y no con la percepción de depresión; mientras que los niveles de cortisol en saliva no se correlacionan con ninguna de las variables emocionales analizadas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porras M, Nuñez L, Plascencia NI, Quiñones S, Saurí S. Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci*, 2007; 8(1): 57-66.
2. Cuevas C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg Méx*, 2017; 64(1): 76-86.
3. Pedroso S. An updated approach to Multiple Sclerosis. *Biotecnol Apl*, 2012; 29(1): 1-6.
4. Lagumersindez N, Oviedo ME, Martínez G. Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. *Rev Cubana Farm*, 2009; 43(2).
5. Domínguez R, Morales M, Rossiere NL, Olan R, Gutiérrez JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev Fac Med*, 2012; 55(5): 26-35.
6. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol*, 2014; 72(3-4): 132-141.
7. Quintana J, Pérez S, Farez F. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Medicina* (Buenos Aires), 74(5): 404-410.
8. Janssens K, Slaets H, Hellings N. Immunomodulatory properties of the IL-6 cytokine family in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 2015; 1351: 52-60.



9. Ireland SJ, Monson NL, Davis LS. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10. *Cytokine*, 2015; 73(2): 236-244.
10. Koutsouraki E, Hatzifilipou E, Michmizos D, Cotsavasiloglou C, Costa V, Baloyannis S. Increase in interleukin-6 levels is related to depressive phenomena in the acute (relapsing) phase of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011; 23(4): 442-8.
11. Swiergiel AH, Dunn AJ. Feeding, exploratory, anxiety and depression-related behaviors are not altered in interleukin-6-deficient male mice. *Behav Brain Res*, 2006; 171(1): 94-108.
12. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin MT, O'Farrelly C, et al. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion-biology relationships. *Brain Behav Immun*, 2010; 24(7): 1074-1077.
13. Adam EK, Quinn ME, Tavernier R, McQuillan MT, Dahlke KA, Gilbert KE. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 2017; 83: 25-41.
14. Goldstein BL, Perlman G, Kotov R, Broderick JE, Liu K, Ruggero C, et al. Etiologic specificity of waking Cortisol: Links with maternal history of depression and anxiety in adolescent girls. *J Affect Disord*, 2017; 15 (208): 103-109.
15. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016; 5: 12-26.
16. Marrie RA, Patten SB, Berrigan LI, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Diagnoses of Depression and Anxiety Versus Current Symptoms and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, 2018; 20(2): 76-84.
17. Grech LB, Kiroopoulos LA, Kirby KM, Butler E, Paine M, Hester R. The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2015; 37(5): 549-562.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock I, Erbaugh I. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961; 4: 53-63.



19. American Psychiatric Association. *DSM-V. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.<sup>a</sup> edición. Madrid: Editorial Panamericana, 2018.
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)*, 10.<sup>a</sup> revisión. Ginebra, 1992.
21. Vallejos JF, Zoila E. Niveles de depresión y factores sociodemográficos en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis en Perú. *Cienc Psicol*, 2018; 12(2): 205-214.
22. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. *State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
23. Spielberger CD, Martínez-Urrutia A, González-Reigosa F, Natalicio I, Díaz-Guerrero R. *IDARE: Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado*. México: Editorial El manual moderno, S. A., 1975.
24. Rojas-Carrasco KE. Validación del Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado en padres con un hijo en terapia intensiva. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2010; 48(5): 491-496.
25. Castro IM. Propiedades psicométricas del Inventario de Ansiedad: Rasgo-Estado (IDARE) en pacientes que asisten a la clínica de control de peso Isell figura Vital de Trujillo, tesis doctoral. Universidad César Vallejo, 2016.
26. Conde C, Orozco L, Báez A, Dallos M. Aportes fisiológicos a la validez de criterio y constructo del diagnóstico de ansiedad según entrevista psiquiátrica y el State-Trait Anxiety Inventory (STAI) en una muestra de estudiantes universitarios colombianos. *Rev colomb psiquiatr*, 2009; 38(2): 262-278.
27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013; 310(20): 2191-2194.
28. Westerlind H, Boström I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*, 2014; 20: 1578-1583.
29. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000; 101(15): 1767-1772.



30. Venero C, Díaz-Mardomingo C, Pereda-Pérez I, García-Herranz S, Utrera L, Valencia A, Peraita H. Increased morning salivary cortisol levels in older adults with nonamnesic and multidomain mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrino*, 2013; 38(4): 488-498.
31. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*, 2007 Dec; 30(4): 803-17.
32. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*, 2010; 22(1): 14-21.
33. José Sá M. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008; 110(9):868-877.
34. Terrill AL, Hartoonian N, Beier M, Salem R, Alschuler K. The 7-item generalized anxiety disorder scale as a tool for measuring generalized anxiety in multiple sclerosis. *Int J MS Care*, 2015; 17(2): 49-56.
35. Del Río FJ, Cabello F, Cabello MA, Aragón J. Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo (STAI): análisis psicométrico y funcionamiento en una muestra de drogodependientes y controles. *Univ Psychol*, 2018; 17(1): 80-89.
36. Butler E, Matcham F, Chalder T. A systematic review of anxiety amongst people with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016; 10: 145-168.
37. Vogelzangs N, de Jonge P, Smit JH, Bahn S, Penninx BW. Cytokine production capacity in depression and anxiety. *Transl Psychiatry*, 2016; 6(5).
38. Kidd T, Poole L, Leigh E, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A. Attachment anxiety predicts IL-6 and length of hospital stay in coronary artery bypass graft surgery (CABG) patients. *J Psychosom Res*, 2014; 77(2): 155-7.
39. De Baumont A, Bortoluzzi A, Wollenhaupt de Aguiar B, Scotton E, Pinto Guimarães LS, Kapczinski F et al. Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events. *J Psychiatr Res*, 2019; 115: 43-50.
40. Katsuura S, Kamezaki Y, Yamagishi N, Kuwano Y, Nishida K, Masuda K, et al. Circulating vascular endothelial growth factor is independently and negatively associated with trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students. *Int J Psychophysiol*, 2011; 81(1): 38-43.



41. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*, 2016; 21(12): 1696-1709.
42. Liu WJ, Wang XD, Wu W, Huang X. Relationship between depression and blood cytokine levels in lung cancer patients. *Med Sci*, 2018; 34: 113-115.
43. Marini S, Vellante F, Matarazzo I, De Berardis D, Serroni N, Gianfelice D, et al. Inflammatory markers and suicidal attempts in depressed patients: A review. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016; 29(4): 583-594.
44. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, Cisneros-Trujillo S, Mann JJ, Sublette ME. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 63: 296-310.
45. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targets*, 2014; 18(5): 495-512.
46. Frydecka D, Pawłowski T, Pawlak D, Małyszczak K. Functional Polymorphism in the Interleukin 6 (IL6) Gene with Respect to Depression Induced in the Course of Interferon- $\alpha$  and Ribavirin Treatment in Chronic Hepatitis Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Varsovia)*, 2016; 64(Suppl 1): 169-175.
47. Pereira GM, Soares NM, Souza AR, Becker J, Finkelsztejn A, Almeida RMM. Basal cortisol levels and the relationship with clinical symptoms in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018; 76(9): 622-634.

