



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Marcadores biológicos en la Depresión Mayor

Una revisión bibliográfica

Egilea /Autor:  
Elena Alvarez Herráez

Zuzendaria / Director/a:  
Iñaki Eguíluz Uruchurtu

## ÍNDICE

1. Introducción .....	Pag 1
1.1. Trastorno depresivo mayor .....	Pag 1
1.1.1. Etiopatogenia .....	Pag 2
1.1.2. Clínica.....	Pag 5
1.1.3. Tratamiento .....	Pag 6
1.1.4. Curso y pronóstico .....	Pag 7
1.2. Biomarcadores.....	Pag 8
1.3. Importancia de los biomarcadores en el TDM .....	Pag 9
2. Objetivos .....	Pag 11
3. Material y métodos.....	Pag 11
4. Resultados y discusión .....	Pag 11
4.1. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).....	Pag 11
4.2. Marcadores del sistema inmune .....	Pag 12
4.3. Marcadores de estrés oxidativo .....	Pag 14
4.4. Factores de crecimiento .....	Pag 16
4.4.1. Neurotrofinas.....	Pag 16
4.4.2. Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular .....	Pag 18
4.4.3. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 .....	Pag 19
4.5. Marcadores genéticos .....	Pag 20
4.6. Marcadores epigenéticos .....	Pag 23
4.7. Paneles de múltiples biomarcadores .....	Pag 25
5. Conclusiones .....	Pag 26
6. Bibliografía .....	Pag 28

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El trastorno depresivo mayor (TDM) se define como la existencia de al menos cuatro de los siguientes síntomas (alteración en el apetito y el peso corporal, cambios en el ciclo de sueño, falta de energía, sentimiento de culpa, problemas de concentración con dificultad para la toma de decisiones y/o ideas de muerte o de suicidio recurrentes) que duran al menos dos semanas y que no se acompañan de un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto [1].

El número de personas que sufren este trastorno a lo largo de su vida se sitúa entre el 8% y el 17% en la población mundial. Se encuentra entre las tres primeras causas de discapacidad y se convertirá en la primera en 2030 según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2], desplazando a las enfermedades cardiovasculares. Además, genera unos costes individuales, familiares y sociales muy elevados. Según el estudio realizado en 2010 sobre la Carga Global de las Enfermedades, los trastornos depresivos son responsables del 40.5% de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) atribuibles a las enfermedades mentales y trastornos por el uso de sustancias [3].

Según el estudio ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) la prevalencia en España es inferior a la de otros países europeos, con una prevalencia-vida del episodio depresivo de 10,6% y una prevalencia-año del 4,0%; aunque una de las características más notables es que presenta una edad de inicio más temprana y altas tasas de comorbilidad y cronicidad [4].

Solo un 10% de los pacientes llegan a las consultas psiquiátricas especializadas, el 90% restante son tratados por médicos no especialistas en psiquiatría o no reciben tratamiento. Esto puede deberse a que aproximadamente la mitad de los TDM se presentan de forma enmascarada, apareciendo incluso como una enfermedad somática [5].

En general, este trastorno se presenta con mayor frecuencia en mujeres de entre 34 a 45 años, siendo el postparto y el periodo premenstrual las épocas de más alto riesgo. Se suele relacionar con antecedentes familiares de alcoholismo o depresión. Es

también más prevalente en clases sociales bajas y personas separadas, divorciadas o viudas. Mantener escasas relaciones interpersonales constituye un factor de riesgo y mal pronóstico. Además, varios autores han constatado la alta frecuencia de acontecimientos vitales negativos (pérdidas, accidentes etc.) ocurridos meses antes del inicio del cuadro depresivo. Sin embargo, existen interacciones con otros factores, como la herencia, la personalidad, el contexto familiar, el estilo de vida ect.

### **1.1.1. Etiopatogenia**

Existen datos suficientes que avalan la participación genética en los trastornos afectivos; aunque aún está por determinar el modo de transmisión. La concordancia en gemelos monocigóticos es del 65%, lo que sugiere la implicación de un factor genético. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara entre los trastornos depresivos y los grupos sanguíneos, el sistema HLA y otros marcadores del ADN (gen del receptor D4, gen de la tiroxin hidroxilasa, gen de la monoaminoxidasa (MAO), y genes de receptores de la serotonina o 5-HT). A día de hoy aún no se han podido extraer conclusiones definitivas sobre el tipo de herencia, ya que el TDM es una enfermedad compleja cuyo patrón de herencia no sigue leyes simples ni permite definir el papel de la predisposición a la enfermedad o de los factores ambientales como desencadenantes de esta [5].

Los modelos que trataban de explicar la etiología del TDM durante el siglo XX se centraban en la teoría de las monoaminas, con especial énfasis en el papel de la noradrenalina y la serotonina, que tenían, según esta teoría, disminuidas sus concentraciones sinápticas. Esto se fundamenta en alteraciones encontradas en algunos pacientes con TDM [6]:

- a. Mayor frecuencia de la mutación del gen de la triptófano hidroxilasa
- b. Baja sensibilidad del receptor 5HT1B de la serotonina, o inadecuado funcionamiento del mismo.
- c. Disminución de la función de la proteína p11, que regula el receptor 5Ht1B.
- d. Polimorfismo del trasportador de la serotonina.
- e. Bajos niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc), inositol y factor de respuesta del AMPc (CREB).

Algunas teorías también apuntaban a una disfunción dopaminérgica, con disminución de la dopamina central. La eficacia de los psicoestimulantes en el tratamiento de algunas depresiones resistentes apoya la participación de la dopamina en la etiopatogenia del cuadro [5]. En otros casos se apuntó también a una alteración en las vías colinérgicas, ya que las neuronas colinérgicas interactúan con los tres sistemas de monoaminas [1].

Teorías posteriores se han centrado en la influencia del cortisol y la cascada activada por el estrés, en la que se incluye la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria, como factores que explicarían el inicio y la recaída de los episodios depresivos [6]. Estas teorías se fundamentaban en sus inicios en una respuesta anormal al test de supresión de la dexametasona en alrededor del 40% pacientes con TDM, aunque estas alteraciones se han encontrado también en otros trastornos psíquicos (Trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, alcoholismo etc.) [5].

Además, en los últimos años el TDM se ha relacionado con niveles elevados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina 6 (Il-6) y Proteína C reactiva (PCR) [7]. Sin embargo, no se ha podido demostrar que esto se relacione directamente con una inflamación a nivel del sistema nervioso central (SNC). Por otra parte, se ha visto que los pacientes diagnosticados de TDM con reactantes de fase aguda (RFA) elevados en sangre periférica antes de iniciar el tratamiento, tenían una peor respuesta. De la misma forma, pacientes con trastornos depresivos resistentes a los tratamientos convencionales tienen niveles elevados de estas proteínas en sangre. La hipótesis de que la depresión podría ser un estado proinflamatorio se ve además respaldada por algunos estudios en los que se han obtenido resultados positivos al utilizar antiinflamatorios convencionales en pacientes diagnosticados de TDM [7].

Recientemente también se ha propuesto un exceso de estimulación glutamatérgica como causa de neurotoxicidad, y que actuaría junto con la hipercortisolemia para producir los efectos neurocognitivos deletéreos en los trastornos depresivos recurrentes. Además, nuevos fármacos que antagonizan los receptores NMDA del glutamato tienen efectos antidepresivos [1].

Respecto a la neuroimagen, se ha sugerido una disfunción en zonas del sistema límbico, córtex prefrontal (hipofrontalidad) y temporal (amígdala), ángulo anterior y núcleo caudado [5]. Gracias a la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha visto una disminución en el metabolismo del cerebro anterior, asociado a un aumento relativo de la actividad en el hemisferio no dominante. Se ha visto que el tratamiento antidepresivo normaliza parcialmente estos cambios.

Por otra parte, en el estudio de sueño se ha detectado un perfil que incluye [5]:

- a. Trastornos de la continuidad y eficacia del sueño.
- b. Disminución de los estadios III y IV.
- c. acortamiento de la latencia REM por debajo de 60 minutos.
- d. Acumulación REM en la primera mitad de la noche.
- e. Aumento de la cantidad y densidad REM.

Asimismo, los pacientes con mayor acortamiento de la latencia REM tienen peor pronóstico en términos de recaídas y podría actuar como predictor de respuesta rápida a tratamientos biológicos. Sin embargo, alteraciones similares se han observado en individuos sanos y en otras alteraciones psiquiátricas.

A todas estas alteraciones de base biológica hay que sumarle los factores psicosociales implicados y las teorías cognitivo-conductuales. Respecto a los primeros, se ha observado que eventos estresantes suelen preceder a un primer episodio de TDM, pero que no siempre aparecen en los siguientes. Se cree que este primer evento estresante podría producir cambios a largo plazo en la biología cerebral, alterando la función de algunos neurotransmisores y sistemas de señalización intraneuronales, lo que resultaría en un aumento de riesgo de padecer más episodios depresivos en el futuro [1]. Uno de los eventos vitales que más se ha relacionado con el desarrollo de depresión es la pérdida de uno de los progenitores antes de los once años, mientras que el evento que más se relaciona como desencadenante de un episodio depresivo es la pérdida de la pareja o el desempleo.

También hay que tener en cuenta la personalidad del individuo. Las personas con ciertos trastornos de la personalidad como el trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva, límite o histriónica tienen mayor riesgo de desarrollar un episodio

depresivo, mientras que aquellos pacientes con trastorno de la personalidad paranoide o antisocial tienen menos riesgo [1].

Respecto a las teorías cognitivas, destaca la *indefensión aprendida* que describe un estado caracterizado por ausencia de conductas adaptativas porque no se conoce el alivio de los estímulos aversivos asociado a ellas. Este fenómeno, descrito principalmente en animales, ha sido poco estudiado en el hombre, pero se ha sugerido que en los trastornos depresivos existe una historia existencial caracterizada por un relativo fracaso sistemático al intentar ejercer el control sobre los reforzadores ambientales, lo que lleva a una situación de permanente frustración [5]. También se ha propuesto que en los trastornos depresivos habría un *estilo cognitivo alterado* caracterizado por una concepción negativa de uno mismo, interpretaciones fatalistas de experiencias vividas y visión pesimista de futuro [5].

Por último, la mayor parte de autores coinciden en que en un síndrome depresivo intervienen variables muy diferentes (ambientales, bioquímicas, genéticas etc.). Con esto se llega a la conclusión de que los trastornos del espectro depresivo tienen una etiología multifactorial, en la que se afectan los sistemas neuroendocrinos, neuroinmunológicos y las funciones tisulares periféricas [5].

### **1.1.2. Clínica**

Lo que más caracteriza al TDM clínicamente es la tristeza vital y profunda afecta a todas las esferas de la vida [5], y se presenta con alteraciones en afectividad, pensamiento-cognición, conducta, y trastornos somáticos

Respecto a la afectividad, aunque predomina la tristeza, pueden emerger otros estados emocionales, tales como ansiedad, irritabilidad u hostilidad. En ocasiones el paciente se presenta profundamente inhibido. También destaca la anhedonia o la incapacidad de obtener y experimentar placer. Como consecuencia de este estado de ánimo, el paciente está pesimista y pierde la ilusión. El llanto es la expresión de este estado emocional. En ocasiones el enfermo se queja de no poder llorar, a pesar de sentirse profundamente triste, y prevalece cierta anestesia afectiva. Con el tiempo, el rendimiento del paciente va disminuyendo hasta llegar a la abulia y la apatía total.

En el pensamiento, aparece bradipsiquia y el contenido es negativo, llegando a desarrollar ideas delirantes, que giran alrededor de la culpa, la ruina y la hipocondría. La tendencia a los autorreproches es frecuente, lo que provoca en el enfermo sentimientos de culpabilidad y desesperanza que pueden llevarle al suicidio.

Cognitivamente se observa una alteración en la atención, la concentración y la memoria reciente, aunque los estudios de memoria muestran que los déficits amnésicos son generalmente subjetivos. Los recuerdos están centrados en experiencias negativas.

Respecto a las alteraciones en la conducta destacan el abandono personal y la hipotonía junto con el aislamiento social.

En las alteraciones somáticas destacan los trastornos del sueño. Puede haber dificultad para conciliar el sueño o despertar precoz asociados en muchos casos a pesadilla. Además suele haber una disminución del impulso sexual, y pérdida de apetito y peso en la mayoría de los casos frente a un incremento en otros. En otras ocasiones puede haber astenia, cefaleas, amenorrea, sequedad de boca, estreñimiento y palpitaciones.

### **1.1.3. Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de los síntomas y restaurar la funcionalidad del paciente. En general se recomienda la utilización de una terapia combinada con antidepresivos y psicoterapia [8]. En caso de que no sea posible, podrán utilizarse ambas opciones terapéuticas en monoterapia, ya que en episodios depresivos leves no se han visto diferencias significativas en eficacia entre ambos tratamientos, aunque aún no hay predictores biológicos, genéticos o clínicos que permitan decidir en cada paciente si es más adecuado utilizar terapia farmacológica o psicoterapia. Sin embargo, en caso de TDM severo es recomendable utilizar siempre terapia farmacológica al menos en monoterapia [8].

Hasta ahora no se ha demostrado que la eficacia sea superior en ningún antidepresivo o familia de antidepresivos, por lo que la elección de un tratamiento farmacológico inicial se basa en su seguridad, efectos adversos, síntomas del paciente, comorbilidades, interacciones farmacológicas, preferencias del paciente, coste o



respuesta del paciente a la medicación en episodios previos. En general, por su buena tolerabilidad se suelen utilizar los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como primer tratamiento. Una buena alternativa pueden ser los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN).

A la hora de realizar tratamientos combinados algunos autores difieren [8]. En algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas entre diferentes combinaciones de antidepresivos, mientras que en otros se ha visto que la combinación de sertralina y escitalopram es la más eficaz.

Por otra parte se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas para disminuir los efectos adversos y mejorar la adherencia y titularla hasta alcanzar una dosis terapéutica. Es conveniente esperar de 6 a 12 semanas para determinar si ha habido remisión clínica completa, aunque pacientes que no han mejorado nada a las 4-6 semanas son candidatos a cambiar de familia de antidepresivos o probar una terapia combinada con dos fármacos.

#### **1.1.4. Curso y pronóstico**

El 50% de los pacientes diagnosticados de TDM presentaban síntomas depresivos mucho antes del diagnóstico del cuadro completo. La identificación precoz de estos síntomas iniciales y la instauración de un tratamiento adecuado podría disminuir el riesgo de desarrollar un TDM [1].

Un episodio depresivo puede remitir sin tratamiento en unos 6-13 meses, mientras que la mayoría de los episodios depresivos tratados no suelen durar más de 3 meses. Sin embargo, el abandono del tratamiento antes de los 3 meses tras la remisión completa se asocia con recaídas tempranas [1].

El TDM tiende a ser crónico y recidiva con mucha frecuencia. El riesgo aumenta con cada nuevo episodio, hasta que el tiempo entre episodios depresivos es cada vez más corto y cada episodio es más severo que el anterior. El riesgo disminuye en aquellos pacientes que siguen tratamiento profiláctico con antidepresivos y que tan solo han sufrido uno o dos episodios depresivos a lo largo de su vida.

Se consideran indicadores de buen pronóstico los episodios leves, sin síntomas psicóticos, con un periodo de hospitalización corto, apoyo familiar y social e inicio

del primer episodio a una edad avanzada. Por otra parte, son indicadores de mal pronóstico la existencia de un trastorno distímico, abuso de alcohol u otras sustancias o trastorno de ansiedad o haber padecido más de un episodio depresivo. La cronicidad es más frecuente en hombres.

## **1.2. BIOMARCADORES**

Un biomarcador es una característica medible objetivamente y que es evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta ante una intervención terapéutica [9]. Los biomarcadores pueden utilizarse como diagnóstico de una enfermedad, como una forma de clasificar la gravedad o el estadio evolutivo de una patología, como indicadores de pronóstico, o como predicción y monitorización de la respuesta a un tratamiento, entre otros. A veces un biomarcador tan solo implica el riesgo o la vulnerabilidad a padecer determinada patología, y en estos casos está presente antes del desarrollo de esta.

Se dice que el biomarcador ideal debe ser [10]:

- a. Específico para una enfermedad en particular.
- b. Sensible o fácilmente cuantificable.
- c. Predictivo o relevante para la progresión de la enfermedad y/o el tratamiento.
- d. Rápido, simple y con análisis económicos.
- e. Estable (que mantenga las mismas concentraciones durante todo el día).
- f. Fácil obtención de muestras (sangre, orina, etc.).
- g. Válido tanto en modelos experimentales como en el contexto clínico.

Sin embargo, hasta ahora, los esfuerzos por encontrar un biomarcador aplicable al TDM que cumpla estas características no han dado resultados significativos. Esto puede deberse a la gran variabilidad en los fenotipos clínicos, los complicados patrones de herencia, el complejo funcionamiento del SNC o la presencia de la barrera hematoencefálica (BHE) [11]. Muchos de los biomarcadores propuestos hasta ahora no son lo suficientemente específicos, ya que también se expresan en otros trastornos psiquiátricos. Por esta razón, algunos autores han propuesto la utilización de paneles de biomarcadores [12], en lugar de intentar buscar un único biomarcador ideal, lo que aumentaría la sensibilidad y especificidad del muestreo,

aunque según los marcadores incluidos en el panel, podría complicar la obtención de las muestras o aumentar el coste del procedimiento.

### **1.3. NECESIDAD DE BIOMARCADORES EN EL TDM**

Actualmente el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos se basa en la evaluación de los síntomas y la realización de una adecuada entrevista clínica. Por esta razón el diagnóstico de un mismo paciente puede variar dependiendo de la experiencia del profesional y su adherencia a los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V (DSM-V) o a la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) [13]. Además, en algunos casos, pacientes con diferentes trastornos presentan síntomas similares, lo que puede llevar a un error en el diagnóstico que dificulte la instauración del tratamiento más adecuado. Un ejemplo claro de esto serían los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) que debutan con un episodio depresivo, lo que retrasa mucho el diagnóstico de su verdadera patología y el inicio del tratamiento más adecuado. También cabe destacar aquellos pacientes con TDM cuyos síntomas afectivos no son tan característicos y que se quejan sobre todo de pérdidas de memoria y dificultad para la concentración, lo que se conoce como pseudodemencia depresiva [5] y que pueden llegar a ser tratados como un inicio de demencia.

Como ya se ha comentado anteriormente, muy pocos pacientes que padecen trastornos depresivos llegan a las consultas especializadas, y algunos nunca son diagnosticados. En esto juegan un papel importante los Servicios de Atención Primaria (AP), en los que es frecuente tanto la falta de reconocimiento del TDM como el sobrediagnóstico [13]. En el primer caso esto lleva a un retraso en el inicio del tratamiento, lo que ensombrece mucho el pronóstico de estos pacientes, mientras que en el segundo se produce un sobretreatmento con el consiguiente riesgo de efectos adversos. La falta de recursos y tiempo que permitan realizar una entrevista clínica adecuada puede ser la causa de estos errores en el diagnóstico, tanto por exceso como por defecto. En estos casos un biomarcador que ayude a dirigir el diagnóstico sería de gran utilidad, ya que permitiría evitar tratamientos innecesarios a aquellos pacientes que se encuentran sanos y aquellos en los que el riesgo de padecer

un TDM fuera elevado podrían ser redirigidos a un especialista para su correcta evaluación.

En cualquier caso, no es habitual que un biomarcador llegue a ser mejor que el método utilizado para confirmar el diagnóstico de una patología. En el caso de los trastornos psiquiátricos esto se realiza mediante una entrevista clínica. No es probable que un biomarcador llegue a ser mejor en la identificación del TDM que una extensa entrevista clínica realizada por un profesional con amplia experiencia en el campo. Sin embargo, puede ser de gran utilidad para *screenings* a gran escala, o como identificador del riesgo de desarrollar un TDM [12].

Otro de los campos en el que un biomarcador podría ser de gran utilidad en el TDM es la elección del tratamiento. Actualmente los periodos de recuperación en los trastornos depresivos son muy largos. Una vez iniciado el tratamiento, se necesitan al menos 4 semanas para ver si ha habido respuesta, y para obtener la remisión completa se necesitan de 6 a 12 semanas. Los pacientes que no respondan a un primer antidepresivo son sometidos a un nuevo periodo de prueba en el que se cambia a otro fármaco o se prueban diferentes combinaciones. En los casos más refractarios este proceso puede durar hasta 2 años antes de conseguir la remisión completa de la enfermedad [13].

El fallo en el primer tratamiento se asocia además con una disminución de la adherencia en el siguiente, lo que dificulta aún más la mejoría del paciente. Las consecuencias de este largo proceso de tratamiento son serias para el paciente, ya que se asocian con una mayor duración de los episodios depresivos, y mayores costes económicos, sobre todo relacionados con la prolongación de los periodos de incapacidad temporal. Teniendo todo esto en cuenta serían de gran utilidad predictores de la respuesta al tratamiento que ayudaran a diseñar tratamientos personalizados.

Por lo tanto, el descubrimiento de un biomarcador o conjunto de biomarcadores que pudieran ayudar al diagnóstico o al tratamiento del TDM podrían ser de gran utilidad, ya que se evitarían fallos en el diagnóstico y se iniciaría precozmente el tratamiento adecuado. Está más que demostrado que el tratamiento precoz en el TDM mejora mucho el pronóstico de la enfermedad y favorece la recuperación

temprana, con lo que mejoraría mucho la calidad de vida del paciente y disminuirían los costes individuales y sociales.

## **2. OBJETIVOS**

El primer objetivo de este trabajo será realizar una revisión acerca de los biomarcadores que se han propuesto en los últimos años para el diagnóstico del TDM. Además se intentará valorar su utilidad clínica, poniendo especial atención a su posible uso como predictores de la respuesta al tratamiento.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) entre Diciembre de 2016 y Enero de 2017. Como palabras clave se utilizaron: “Major depressive disorder” OR “Major depression” AND “biomarkers”. Se seleccionaron artículos publicados en inglés o castellano y que contuvieran las palabras clave en el título o el *abstract*. En algunos casos, para ampliar la información, se realizaron nuevas búsquedas con términos más concretos como: “Major depression” AND “immune system”, o “Major depression” AND “Oxidative stress”, o “Major depression” AND “DNA methylation”, o “MDDScore”.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL (HHS)**

La hiperactividad en el eje HHS se ha asociado a varias enfermedades neuropsiquiátricas debido a sus efectos sobre el SNC. De hecho, algunas mutaciones relacionadas con el mal funcionamiento de este eje se han asociado con un mayor riesgo de padecer un TDM. Un ejemplo son las alteraciones en el alelo FKBP5, implicado de la regulación de la sensibilidad del receptor de los glucocorticoides [14]. Por otra parte, varios estudios han demostrado una disminución de los niveles de cortisol tras el tratamiento con antidepresivos [15]. Además, la activación del eje HHS parece tener valor pronóstico y se ha asociado con un aumento del riesgo de recaídas e incluso de suicidio [16].

Sin embargo, no todos los pacientes con TDM tienen alteraciones genéticas que justifiquen el mal funcionamiento del eje HHS, mientras que muchos de ellos sí presentan una elevación en los niveles de cortisol en plasma [16]. Se ha propuesto que una exposición durante la infancia y/o la adolescencia a estresores externos (maltrato, abuso etc.) produciría una disfunción en el eje HHS que aumentaría el riesgo de padecer TDM en la edad adulta [15].

En un primer momento se intentó utilizar el test de supresión de cortisol o de CRH (Hormona liberadora de corticotropina) tras la administración de dexametasona como diagnóstico. Sin embargo, se ha visto que las alteraciones en los resultados de estos test también se dan en otras enfermedades neuropsiquiátricas, por lo que no son lo suficientemente específicas como para utilizarse como biomarcador [15].

Investigaciones más recientes se han centrado en la medición de los niveles de cortisol en plasma y saliva. Se han detectado, por ejemplo, niveles más elevados de cortisol en las depresiones clasificadas como melancólicas, que en aquellas con características atípicas [12]. En otros estudios se ha utilizado la determinación de niveles elevados de cortisol salivar vespertino para identificar a pacientes con elevado riesgo de padecer un TDM [15, 17]. Sin embargo, otros autores han demostrado que estas alteraciones en los niveles de cortisol salivar pueden encontrarse también en pacientes sanos con “tristeza” o “fatiga” pero sin criterios claros de TDM. Esta variabilidad en los resultados dificulta el uso del cortisol salivar como biomarcador [15].

En resumen, parece clara la alteración del eje HHS en el TDM, que se traduce como una elevación en el cortisol en plasma. Sin embargo, esto no es lo suficientemente específico como para ser utilizado como un marcador diagnóstico del TDM.

#### **4.2. MARCADORES DEL SISTEMA INMUNE**

El diagnóstico de TDM, su sintomatología y severidad se ha asociado repetidas veces con la elevación en plasma de citocinas proinflamatorias y otros marcadores de inmunidad. Se ha propuesto que un aumento prolongado de la actividad del sistema inmune periférico causaría una activación del sistema inmune del SNC lo que se asociaría a los episodios depresivos [18]. Cabe destacar que muchos estudios han

intentado correlacionar el mal funcionamiento del eje HHS con el aumento de los marcadores proinflamatorios en el TDM. En relación a esto, varios estudios han demostrado que el estrés psicológico acaba induciendo la producción de  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, interferón gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ) o IL-10 [13].

Por otra parte, se han encontrado niveles elevados de RFA (ferritina, transferrina o ceruloplasmina entre otros) y marcadores de inflamación (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL12, IL-18,  $\text{IFN-}\gamma$  o  $\text{TNF}\alpha$ ) en pacientes diagnosticados de TDM [13]. Además, se ha demostrado en modelos animales y mediante neuroimagen, que las citocinas proinflamatorias alteran el funcionamiento de los ganglios basales produciendo las características fenotípicas típicas del TDM como anhedonia o fatiga [15].

Recientemente se han asociado niveles elevados de IL-5 con un aumento del riesgo de padecer TDM [19]. También se ha demostrado un aumento de episodios depresivos en pacientes con hepatitis C tratados con IL-2 o  $\text{IFN-}\gamma$  [13]. Algunos estudios han demostrado incluso que la PCR e IL6 se encuentran ligeramente elevadas años antes del desarrollo franco de un cuadro de TDM en algunos pacientes [20]. Sin embargo, estos resultados no son constantes en todos los estudios, lo que indica que utilizar una única proteína inflamatoria como biomarcador diagnóstico de TDM no sería viable.

Por otra parte, se ha visto que la elevación de los marcadores inflamatorios es más frecuente en algunos tipos de depresión. Se han encontrado niveles elevados de PCR, IL6 o  $\text{TNF}\alpha$  en depresiones clasificadas como atípicas en comparación con las depresiones con características melancólicas o típicas, que pueden tener niveles normales de estas proteínas [21].

Algunos autores argumentan que la predisposición a padecer un TDM en pacientes con elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios en plasma podría estar alterada por otros factores presentes antes de que se desarrolle el primer episodio depresivo [15]. En cualquier caso, su baja sensibilidad y especificidad disminuye su rentabilidad como biomarcadores diagnósticos.

A pesar de todo, podrían tener potencial para utilizarse como marcadores de seguimiento y de respuesta al tratamiento.

Se sabe desde hace varios años que los antidepresivos tienen efectos antiinflamatorios, inhibiendo la producción de IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF en los monocitos y la IL-2 y IFN- $\gamma$  en las células T, a la vez que estimulan la producción de IL-10. De igual forma, pacientes con mala respuesta al tratamiento presentan niveles elevados de IL6 y RFA [13]. Sin embargo, en algunos grupos de pacientes se ha visto que aquellos con concentraciones más elevadas de IL-6 antes de inicio del tratamiento respondían mejor a los ISRS [22].

Por otra parte, se ha visto que los pacientes que responden precozmente a la duloxetina (un ISRN) tienen elevadas concentraciones de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , que disminuyen con el tratamiento [23]. También se ha demostrado que los no respondedores a imipramina (un antidepresivo tricíclico o ADT) tienen mayores concentraciones en plasma de glicoproteína ácida  $\alpha$ 1, comparándolos con otros subgrupos de pacientes que sí respondían a la imipramina. Además la glicoproteína ácida  $\alpha$ 1 se encontraba más elevada en aquellos pacientes calificados como severos [24]. Estos hallazgos parecen tener además una base genética, ya que se ha visto que variables alélicas de los genes de la IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  y otros genes que participan en el funcionamiento de los linfocitos T, podrían asociarse con una menor respuesta al tratamiento antidepresivo y un mayor riesgo de desarrollar un TDM [13].

Estos hallazgos hacen pensar que las citocinas proinflamatorias podrían ser un buen marcador para predecir la respuesta de un determinado paciente a un fármaco, lo que facilitaría la elección del antidepresivo más indicado y potencialmente eficaz en cada caso, reduciendo notablemente los tiempos de remisión de los episodios depresivos. Sin embargo, antes de llevar esto a la práctica clínica habría que realizar muchos más estudios, ya que la mayoría de las muestras utilizadas hasta la fecha eran pequeñas. Lo ideal, a largo plazo, sería conseguir un perfil inmunológico que se ajustará a cada una de las familias de antidepresivos o incluso a cada fármaco concreto.

### **4.3. MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO**

Varios estudios han encontrado alteraciones en los procesos del estrés oxidativo en pacientes diagnosticados de TDM, lo que se traduce en un aumento de los radicales libres en plasma.



Se han encontrado niveles disminuidos de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), con un aumento de los productos de la peroxidación lipídica como el malondialdehído (MDA). Es decir, se produce un aumento en los radicales libres con disminución de las principales enzimas antioxidantes [25]. Estas alteraciones son más significativas en pacientes con TDM recurrentes o cronificados que en pacientes con un primer episodio. Esto podría ser útil para clasificar los trastornos depresivos atendiendo a su grado de cronicidad de una forma mucho más objetiva.

Estos hallazgos se correlacionan con una mayor expresión de enzimas implicadas en la producción de estos radicales libres, como la óxido nítrico sintasa o la mieloperoxidasa, lo que se traduce en mayores niveles en plasma de mieloperoxidasa y óxido nítrico y un mayor daño oxidativo en el ADN de estos pacientes [26].

Por otra parte, se ha visto que la actividad de los radicales libres disminuye tras el inicio del tratamiento con ISRS y otros antidepresivos. Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios, ya que en algunos no se encontraron diferencias significativas y en otros se encontraron mayores niveles de radicales libres tras el tratamiento [15, 25]. Por lo tanto, sería necesario realizar más estudios para confirmar si los marcadores del estrés oxidativo podrían utilizarse como marcadores de respuesta al tratamiento.

Estas investigaciones podrían ser de mayor relevancia en la población anciana, en la que los radicales libres también se han relacionado con enfermedades neurodegenerativas. Algunas teorías apuntan a que los radicales libres podrían incluso estar implicados tanto en la patogenia del TDM como de la enfermedad de Alzheimer [27]. De confirmarse esto dificultaría mucho el uso de los radicales libres y las enzimas antioxidantes como biomarcadores diagnósticos del TDM, ya que no distinguirían entre un inicio de demencia tipo Alzheimer y una pseudodemencia depresiva, una forma de presentación del TDM relativamente frecuente especialmente en individuos de edad avanzada. Por otra parte, parece que los marcadores del estrés oxidativo también están alterados en otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno bipolar o la esquizofrenia [28], por lo que, debido a su baja especificidad no parecen ser los biomarcadores más adecuados.

## **4.4. FACTORES DE CRECIMIENTO**

### **4.4.1. Neurotrofinas**

Las neurotrofinas son proteínas implicadas en procesos de neurogénesis y neuroplasticidad tanto a nivel del SNC como a nivel periférico. Se cree que en el desarrollo de los episodios depresivos podría haber implicado algún fallo en la neurogénesis, especialmente en el hipocampo [12], por lo que se han investigado diferentes neurotrofinas como posibles biomarcadores del TDM.

El factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF (brain-derived neurotrophic factor) es, de estas proteínas, la más estudiada. Está implicado en la regulación de la plasticidad sináptica. Se cree que podría tener la capacidad de revertir los déficits estructurales producidos por la exposición crónica al estrés, y, de esta forma, aumentar la capacidad del individuo de adaptarse a los factores externos que podrían precipitar o exacerbar los episodios depresivos [12].

Investigaciones realizadas en animales han demostrado que el BDNF se encuentra disminuido en las estructuras del sistema límbico tras exposición crónica prolongada a estresores externos [15]. Por otra parte, se han encontrado niveles disminuidos en plasma en pacientes diagnosticados de TDM, con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los primeros episodios depresivos [29].

Por otra parte, se ha visto que los niveles de BDNF aumentan tras el tratamiento antidepresivo. Así mismo, estos resultados se han visto solo en aquellos pacientes que respondían favorablemente al tratamiento, mientras que aquellos pacientes resistentes a los antidepresivos continuaban con niveles disminuidos de BDNF en plasma [30]. Recientemente se ha demostrado que la falta de aumento de los niveles de BDNF de 7 a 14 días tras el inicio del tratamiento antidepresivo era un buen predictor de resistencia al tratamiento y no remisión, con una especificidad muy elevada, sobre todo si se correlacionaba con una falta de mejoría en la Escala de Hamilton para la Depresión [31]. Posteriormente se demostró que el aumento en los niveles de BDNF tras 7 días de tratamiento, asociado a una mejoría en los resultados de la escala de Hamilton era un buen predictor, con alta especificidad, de buena

respuesta al tratamiento y remisión en el futuro [32]. Por esta razón, parece que el BDNF podría ser un buen marcador de respuesta al tratamiento y pronóstico.

A pesar de todo, estos resultados no han sido contrastados con todos los grupos farmacológicos de antidepresivos, aunque de momento parecen ser prometedores. Por ejemplo, se ha visto que tras 4 semanas de tratamiento con mirtazapina aumentaban los niveles de BDNF en los pacientes que clínicamente parecían haber respondido al tratamiento, mientras que en los pacientes no respondedores los niveles de BDNF habían disminuido [13]. Otros antidepresivos con los que se han obtenido resultados favorables han sido escitalopram (un ISRS), sertralina (ISRS), fluoxetina (ISRS), venlafaxina (ISRN), duloxetina (ISRN), amitriptilina (ADT) o clomipramina (ADT) [31].

También se han estudiado las alteraciones genéticas concernientes al BDNF, encontrado que algunas variaciones genéticas de esta proteína están asociadas a mayor riesgo de padecer un TDM. Uno de los polimorfismos más estudiados es el Val66Met, que se relaciona con una vulnerabilidad al estrés [12]. Además, algunos patrones de metilación del ADN de este gen están asociados también con la gravedad de los episodios depresivos y con el riesgo de suicidio [15].

A pesar de todo, hay algunos estudios que difieren con estos resultados, y no han encontrado diferencias significativas en los niveles de BDNF, o estas diferencias no se correlacionan necesariamente con los síntomas [13]. Además, se debe tener en cuenta que el BDNF no se expresa únicamente en el sistema nervioso, sino que también se produce en pulmones, corazón, músculo esquelético, bazo, hígado y plaquetas. Sigue sin estar claro de qué forma afecta esta producción extracerebral a los niveles de BDNF en SNC, aunque, en modelos animales se ha visto que la administración externa de BDNF produce respuestas similares al tratamiento antidepresivo, y aumenta los niveles de BDNF cerebrales [12].

Por lo tanto, es necesario realizar nuevas investigaciones, especialmente utilizando muestras más amplias, para confirmar el potencial del BDNF como biomarcador diagnóstico de los primeros episodios depresivos y sobre todo como marcador pronóstico de respuesta al tratamiento.

Otra de las neurotrofinas que se ha investigado últimamente es el factor neurotrófico derivado de las células gliales o GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor), un miembro de la familia de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Se cree que GDNF es un factor crucial en la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas debido a sus propiedades neuroprotectoras frente al daño oxidativo [33].

En los estudios realizados se han visto niveles disminuidos de GDNF y de su mRNA en el suero de pacientes diagnosticados de TDM en comparación con controles sanos [33, 34]. Además, parece que el uso de ISRS o ISRN se asocia con un aumento en los niveles de GDNF [33].

A pesar de que en algunos estudios se obtuvieron resultados diferentes o no significativos [33], la mayoría parecen coincidir en que el GDNF, al igual que el BDNF, podría jugar un papel importante como biomarcador diagnóstico y de respuesta al tratamiento. Sería necesario realizar más estudios que implicaran a esta neurotrofina.

#### **4.4.2. Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular o VEGF (vascular endothelial growth factor)**

VEGF es un factor de crecimiento angiogénico, sin embargo, parece que también juega un papel importante en la neurogénesis del hipocampo y como neuroprotector [12]. Además, parece que su función se ve alterada por los tratamientos antidepresivos y la terapia electroconvulsiva (TEC). Por otra parte, se ha visto un aumento de riesgo de desarrollar episodios depresivos en pacientes con disfunción endotelial causada por las enfermedades cerebrovasculares, y se especula que la molécula VEGF podría estar implicada [33].

La mayoría de los estudios han encontrado niveles aumentados de VEGF en el plasma de pacientes diagnosticados de TDM. Además, en algunos de esos estudios se vio también un aumento en la expresión del ARNm de VEGF en sangre. Por otra parte, algunos estudios han encontrado niveles significativamente más elevado de VEGF en pacientes resistentes al tratamiento farmacológico en comparación a

aquellos pacientes que si respondían a los antidepresivos [33]. A pesar de todo, en algunos estudios se obtuvieron resultados muy dispares.

También se han investigado posibles alteraciones genéticas ligadas a esta molécula. Algunos estudios han encontrado una asociación entre el polimorfismo VEGF 2578C/A y el TDM, concluyendo que parece estar más asociado a depresiones resistentes al tratamiento [33].

Sin embargo, parece haber también una asociación entre el VEGF y el trastorno bipolar [33], lo que disminuye mucho la especificidad de esta molécula como biomarcador diagnóstico, ya que no permitiría diferenciar un trastorno bipolar en fase depresiva, uno de los diagnósticos diferenciales más importantes, de un TDM.

#### **4.4.3. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 o IGF-1 (insuline-like growth factor-1)**

IGF-1 es un péptido producido principalmente en el hígado pero que también se expresa en el cerebro. Curiosamente el IGF-1 cerebral parece expresarse en mayor abundancia durante el crecimiento, disminuyendo bastante sus concentraciones en la edad adulta. Parece estar implicado en la señalización interneuronal, neuroprotección, actúa como factor neurotrófico y en estados proinflamatorios [12].

La mayoría de los estudios parecen describir una elevación de los niveles de IGF-1 en pacientes con TDM. Sin embargo los resultados son muy dispares, y no son constantes en hombres y mujeres, aunque esto podría deberse a las diferencias en las hormonas sexuales. Además, algunos de los estudios demostraron una disminución en los niveles de IGF-1 tras el tratamiento con amitriptilina y paroxetina, y que la sustitución de este tratamiento por placebo volvía a aumentar los niveles de IGF-1 [33].

En resumen, los resultados obtenidos en el IGF-1 son muy heterogéneos, y aunque todo parece indicar que está implicado de alguna forma en la patogénesis del TDM. Sin embargo, son necesarios más estudios para poder clarificar su uso como biomarcador, y, en especial, intentar esclarecer la causa de las diferencias de resultados entre sexos.

#### 4.5. MARCADORES GENÉTICOS

Como se ha comentado anteriormente, la herencia parece jugar un papel importante en el TDM. Algunos estudios han encontrado polimorfismos y sobreexpresión de algunos genes en pacientes con TDM.

Clásicamente se han intentado encontrar alteraciones genéticas en los genes que regulan el metabolismo serotoninérgico. Uno de los estudios más recientes ha encontrado un aumento en la expresión del receptor de la serotonina 1A (5HT1A) en las plaquetas de pacientes diagnosticados de TDM. En este estudio también se encontraron niveles disminuidos de serotonina y disminución de sus metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, lo que sugiere que un aumento en la expresión de 5HT1A se correlaciona negativamente con los niveles de serotonina mediante un mecanismo de *feedback* negativo. Además, estos niveles parecían correlacionarse con la severidad de la depresión, medida mediante la escala de Hamilton. Los autores concluyen que la sobreexpresión de 5HT1A podría utilizarse como marcador para el TDM [35].

Por otra parte, varios estudios han demostrado la asociación entre el TDM y el acortamiento de los telómeros, un biomarcador de envejecimiento celular, en células mononucleadas en sangre [36, 37]. En estudios *post-mortem*, se ha encontrado un acortamiento de los telómeros en oligodendrocitos de pacientes diagnosticados de TDM, asociado a una disminución en la expresión de la telomerasa transcriptasa inversa (TERT), la subunidad catalítica de la telomerasa que impide el acortamiento de los telómeros. Además, también se vio una disminución en la expresión de los genes de enzimas antioxidantes, como SOD, catalasa o glutatión peroxidasa, lo que sugiere que una alteración en el control del estrés oxidativo, asociado a un mal funcionamiento en la transcriptasa inversa, podrían ser la causa del acortamiento de los telómeros [36].

Otro estudio midió los niveles de p16INK4a y STMN1, dos genes asociados al envejecimiento y el acortamiento de los telómeros, en leucocitos de pacientes diagnosticados de TDM. Encontraron un aumento en la expresión de estos genes que además parecía asociarse con la severidad de la depresión. Sin embargo, estos genes también parecían estar aumentados en estados de ansiedad [37], por lo que no son tan

específicos del TDM, aunque podrían ser biomarcadores útiles en combinación con otras moléculas que ayudaran a aumentar su especificidad.

En general, estas alteraciones parecen encontrarse con más frecuencias en depresiones cronificadas o muy recurrentes [37]. Sin embargo, el acortamiento de los telómeros también se ha encontrado en niños con antecedentes de estresores ambientales importantes. Se cree que este acortamiento en los telómeros podría estar precipitado por alteraciones en el sistema inmune, el estrés oxidativo y el eje HHS que a su vez estarían alterados por la exposición crónica a un ambiente hostil. Esto sugiere que una exposición a edad temprana a un ambiente estresante puede favorecer cambios genéticos y biológicos que predispongan al individuo a padecer un trastorno depresivo en la edad adulta [15]. Por lo tanto, el acortamiento de los telómeros podría ser un marcador importante para identificar a niños con riesgo de padecer un TDM debido a situaciones estresantes que hayan vivido con anterioridad, aunque no sería tan útil como diagnóstico del episodio depresivo.

Sin embargo, en los últimos años se ha empezado a prestar más atención a los MicroARNs (miARNs) como posibles biomarcadores, debido a su papel como reguladores del ARN implicados en la proliferación de las células madre neurales, la neurogénesis y la plasticidad neuronal [38]. Los miARNs pueden detectarse en suero, plasma, orina, saliva y líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque no se conoce la fuente exacta de los miARNs que se encuentran en sangre, si se sabe que pueden ser liberados de manera activa o pasiva por los diferentes tejidos [38]. En condiciones normales estos miARNs se expresan de forma estable, sin embargo, en situaciones patológicas el perfil de los miARNs expresados cambia completamente, por lo que podrían ser un buen biomarcador para el TDM una vez identificado el perfil o perfiles específicos de esta enfermedad.

Los miARNs ya han demostrado ser biomarcadores útiles en otras enfermedades neurológicas como el Alzheimer o la enfermedad de Huntington, e incluso se han identificado algunos posibles marcadores para la esquizofrenia y el trastorno bipolar, por lo que su investigación en el TDM puede ser muy beneficiosa [38].

Se han encontrado alteraciones en la expresión de 14 miARNs (has-miR-107, miR-133a, miR-148a, miR-200c, miR-381, miR-425-3p, miR-494, miR-517b, miR-579,

miR-589, miR-636, miR-652, miR-941, y miR-1243) entre pacientes diagnosticados de TDM y controles sanos, de estos, tan solo 2 continuaban sobreexpresándose tras 8 semanas de tratamiento, miR-941 y miR-589 [39]. Otro estudio encontró alteraciones en 30 miARNs, de los cuales 13 (let-7d, let-7e, miR-26a, miR-26b, miR-34c-5p, miR-103, miR-128, miR-132, miR-183, miR-192, miR-335, miR-494, y miR-22), actúan en la plasticidad neuronal y la respuesta al estrés [40]. miR-132, por ejemplo, juega un papel fundamental en los circuitos biológicos implicados en la neurogénesis y la plasticidad neuronal, estimulando el crecimiento de axones y dendritas en diferentes áreas cerebrales. Este, junto con miR-26a, miR-26b, y miR-183, participan en la actuación del BDNF en el SNC [38].

Por lo tanto, muchos de los miARNs alterados participan en la regulación o expresión de algunas de las proteínas que se han ido mencionando como potenciales biomarcadores a lo largo de este trabajo, como por ejemplo: BDNF, receptor de los glucocorticoides, óxido nítrico sintasa, IGF-1, VEGF, GDNF, canales de calcio y receptores de neurotransmisores como 5-HT4 [38].

Estos datos convierten a los miARNs en una prometedora fuente de biomarcadores diagnósticos del TDM, con alta especificidad, e incluso con la capacidad de clasificar a los pacientes con TDM según diferentes perfiles genéticos.

Respecto a su posible uso como marcadores de seguimiento y de respuesta al tratamiento, la mayoría de los estudios que se han realizado hasta ahora han sido en animales y/o *in vitro*, y algunos de estos estudios parecen indicar que los miARN podrían estar implicados en el mecanismo de acción de los antidepresivos.

Se ha visto en estudios realizados en ratones, que el estrés a edad temprana altera la expresión de 24 miARN en el hipocampo, entre ellos miARN-451 o miR-598-5p, y que estas alteraciones podían revertirse con el tratamiento antidepresivo y con TEC [41]. Además, se ha visto que tras la TEC aumentaban selectivamente los niveles de miR-212 en el giro dentado y paralelamente en sangre, lo que sugiere su posible uso como biomarcador de esta terapia [38].

Por lo tanto, parece que el uso de los miARN como marcadores de tratamiento podría ser un nuevo campo de investigación bastante prometedor. Sin embargo, se requieren



más estudios en humanos para poder afirmar que pueden utilizarse como marcadores de respuesta al tratamiento o de seguimiento.

#### **4.6. MARCADORES EPIGENÉTICOS**

Las modificaciones epigenéticas son una forma de objetivar como el ambiente puede actuar sobre el organismo. Estas modificaciones pueden alterar la expresión de ciertos receptores o proteínas circulantes, lo que llevaría a la aparición de alteraciones. En el caso del TDM se han investigado sobre todo la modificación de las histonas en la región N-terminal y la metilación del ADN. Por otra parte se han realizado tanto estudios de asociación del genoma completo (EWAS) que buscan alteraciones epigenéticas en todo el genoma, con intención de encontrar nuevos genes implicados en la etiología del TDM, como estudios que se centran en los cambios epigenéticos de genes concretos que previamente se habían relacionado con el TDM [42].

En el caso de los EWAS se han encontrado diferencias en los perfiles de metilación entre pacientes afectados de TDM y controles. Sin embargo, estas diferencias no siempre han sido consistentes entre diferentes estudios. En general se ha encontrado mayor hipometilación en los pacientes diagnosticados de TDM, sin embargo, algunos genes se encontraban metilados en los casos mientras que en los controles no lo estaban. Estas alteraciones se encontraban principalmente en genes implicados en el desarrollo cerebral, el metabolismo del triptófano (precursor de la serotonina) y otros genes asociados a la psicopatología de la enfermedad. Entre estos destacan [42]:

- CPSF3: implicado en el metabolismo de los mARN [43].
- LASS2: implicada en el crecimiento celular [43].
- PRIMA1: implicada en el funcionamiento de la acetilcolinesterasa [43].
- ZNF263: podría ser un supresor de la transcripción [43].
- TPPP: implicada en la formación de microtúbulos [43].
- GRIN1: subtipo de receptor de NMDA [43].
- STK32C: tiene actividad catalítica [43].
- DEPDC7: participa en la transducción de señales intracelulares [43].

Tienen una especial mención los genes GRIK2 y BEGAIN, que se encontraron alterados en los astrocitos de pacientes que habían cometido suicidio, en comparación con controles sanos que habían sufrido una muerte súbita. GRIK2 es un receptor del glutamato [43] que se había asociado previamente a los trastornos del estado de ánimo. Mediante este estudio se ha visto que GRIK2 se encuentra hipometilado en pacientes con conductas suicidas. Por otro lado, se vio que BEGAIN, implicado en la estructura postsináptica [43], estaba hipermetilado en estos pacientes. De hecho, parece que esta alteración podría ser específica de la depresión, aunque se requieren más estudios con muestras más amplias para confirmarlo [42].

Respecto a las alteraciones en genes previamente relacionados con la fisiopatología de los trastornos depresivos, destacan las investigaciones realizadas en SLC6A4, BDNF y NR3C1.

SLC6A4 codifica para un transportador de serotonina dependiente de sodio [43], y su metilación se ha asociado con una disminución en los niveles de su mRNA. En algunos estudios se ha asociado además la metilación en una de sus islas CpG a la severidad de la depresión, mientras que en otros se ha visto que la hipometilación de este gen se relacionaba con una peor respuesta a los antidepresivos. Esto se relaciona con un aumento en la expresión de SLC6A4, que disminuye la disponibilidad de serotonina e impide los efectos serotoninérgicos del tratamiento. A pesar de todo, los estudios no han sido concluyentes, y muchos diferían en sus resultados o no hallaban resultados significativos, por lo que se requieren más estudios antes de confirmar estos hallazgos [42].

La metilación de BDNF también se ha asociado a la depresión, a los síntomas depresivos y a la respuesta al tratamiento, lo que se corresponde con las alteraciones en la proteína BDNF que se encuentran en sangre periférica explicadas en el apartado 4.4.1 [42].

NR3C1 codifica el receptor de los glucocorticoides. Los resultados en las alteraciones de este gen también han sido muy variables, y los estudios en general utilizaban muestras muy pequeñas. En general parece que sí que se han encontrado algunos patrones de metilación relacionados con el TDM, entre ellos la

hipometilación del promotor F1 que se ha asociado a maltrato infantil y muerte precoz de los progenitores [42].

En conclusión, las alteraciones epigenéticas podrían ayudarnos a entender la relación entre los cambios ambientales que precipitan o favorecen los episodios depresivos, y las alteraciones biológicas que se han encontrado en los pacientes con TDM. Sin embargo, este campo de investigación es relativamente reciente, y muchos de los estudios no contaban con muestras lo suficientemente amplias. Sin embargo, los resultados, en algunos casos, parecen prometedores y podrían suponer un nuevo campo de investigación importante en el futuro.

#### **4.7. PANELES DE MÚLTIPLES BIOMARCADORES**

Como se ha comentado anteriormente, muchos autores coinciden en que puede ser difícil encontrar un único biomarcador diagnóstico para el TDM [12]. Por esta razón, se ha propuesto la utilización de paneles de biomarcadores. El más reciente de todos ellos es el MDDScore (Mayor Depression Disorder Score). En el último estudio publicado [44] se midieron los niveles de 9 proteínas implicadas en distintas rutas metabólicas y que se han relacionado previamente con el TDM:  $\alpha$ 1-antitripsina, apolipoproteína C3, BDNF, cortisol, factor de crecimiento epidérmico (FCE), mieloperoxidasa, prolactina, resistina, y receptor del TNF $\alpha$ . Además, se tuvo en cuenta también el género y el índice de masa corporal (IMC) a la hora de plantear el algoritmo diagnóstico.

En estudios previos el test obtuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 81%. Al incluir el género y el IMC ambas ascendían al 94 y 92% respectivamente. Según argumentan los autores, la inclusión de estos dos parámetros se debe a que algunas de las proteínas analizadas tienen diferencias en sus niveles dependientes del género. Destacan la prolactina, el cortisol y el receptor de TNF $\alpha$ . Por otra parte, se ha detectado cierta asociación entre la obesidad y la depresión, aunque esta solo era significativa en mujeres [44].

Por lo tanto, parece que este test podría ser útil como confirmación del diagnóstico del TDM, ya que aún no se ha probado como test de *screening*. Cabe destacar que se obtenían resultados similares en pacientes con y sin tratamiento antidepresivo, por lo

que puede ser un buen test diagnóstico pero no parece ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento a corto plazo.

## **5. CONCLUSIONES**

En conclusión, el TDM es y parece que va a seguir siendo, uno de los trastornos psiquiátricos más prevalentes y de difícil diagnóstico, ya que en muchas ocasiones presenta síntomas leves o inespecíficos, lo que lleva a confundirlo con enfermedades somáticas. Además, en muchos casos, el diagnóstico es tardío lo que empeora el pronóstico y aumenta el tiempo de tratamiento. Por otra parte, la mejoría clínica tarda varias semanas en aparecer con los tratamientos farmacológicos actuales, por lo que, en ocasiones, se necesitan varios meses para encontrar el tratamiento adecuado para un paciente concreto.

Por estas razones un biomarcador que ayudara a realizar el diagnóstico en casos dudosos o que permitiera conocer la respuesta del paciente a un tratamiento de forma precoz, mejoraría mucho el pronóstico de los enfermos con TDM, reduciendo el tiempo de enfermedad y consiguiendo una remisión más precoz. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha encontrado ningún marcador ideal (específico, sensible, estable, de fácil obtención y económico).

La mayoría de las moléculas investigadas hasta ahora se han basado en las teorías etiopatogénicas. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que mayoría de estos estudios utilizan muestras muy pequeñas, por lo que en ocasiones resulta difícil valorar sus resultados.

El eje HHS parece estar alterado en estados depresivos, lo que se traduce en una elevación del cortisol periférico y salivar. Sin embargo no es específico del TDM, por lo que no podría utilizarse por sí solo como marcador diagnóstico.

Últimamente se ha prestado mucha atención a las alteraciones en el sistema inmune. Se ha visto que hay alteraciones en las proteínas proinflamatorias y RFA en el TDM. Esto parece ser de especial utilidad en el seguimiento y la respuesta al tratamiento. Además se ha visto diferentes perfiles inmunológicos según algunas características fenotípicas del TDM (depresiones melancólicas vs atípicas), por lo que también podría buscarse un patrón inmunológico que ayudara a clasificar a los pacientes con

TDM de manera más objetiva, con intención de individualizar lo máximo posible el tratamiento.

Las alteraciones en los marcadores del estrés oxidativo no son tampoco lo suficientemente específicas como para utilizarse como marcadores diagnósticos, ya que se han encontrado también en otros trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, e incluso en la demencia tipo Alzheimer.

Una de las moléculas sobre la que más se ha investigado es el BDNF, cuyos niveles están disminuidos en pacientes con TDM. Además, estos niveles parecen aumentar precozmente (7 días) tras el inicio del tratamiento. De confirmarse este hallazgo podría utilizarse el BDNF como marcador de respuesta precoz al tratamiento, reduciendo el tiempo de espera para ver la evolución de 4-6 semanas a 7 días, lo que disminuiría mucho el tiempo necesario para obtener la remisión en pacientes resistentes los antidepresivos más utilizados.

Además se han realizado muchos estudios basados en la genética y epigenética de esta enfermedad. Los miRNA parecen ser especialmente prometedores en este campo, ya que son bastante específicos y podrían ayudar a clasificar a los pacientes según diferentes perfiles genéticos. Está por ver, sin embargo, si esto sería útil para la elección del tratamiento. Las investigaciones en el campo de la epigenética, por otra parte, son muy recientes. La mayoría han confirmado que hay alteraciones en la metilación de algunos de los genes que codifican para proteínas implicadas previamente en el TDM, como el BDNF. Lo más importante de estos estudios es que podrían ayudarnos a entender la relación entre los cambios ambientales que precipitan o favorecen los episodios depresivos, y las alteraciones biológicas que se han encontrado en los pacientes con TDM.

Por lo tanto, parece poco probable que aparezca un único biomarcador diagnóstico o pronóstico del TDM, ya que es una enfermedad multifactorial sobre la que actúan tanto factores internos como externos. Por esta razón muchos autores han sugerido la utilización de paneles de múltiples biomarcadores. El último de ellos es el MDDScore, que con una alta sensibilidad y especificidad parece un buen test diagnóstico para el TDM. Sin embargo, aún no se han reportado resultados sobre su uso en la práctica clínica diaria.

Por último, la búsqueda de nuevos biomarcadores más sensibles y específicos sigue siendo un campo importante de investigación. Una de las últimas proteínas que se ha intentado relacionar con el TDM es la Pleiotrofina, una neurotrofina que parece estar implicada en algunas enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson) y trastornos por abuso de sustancias. Su posible uso como biomarcador del TDM está actualmente siendo investigado en el Hospital Universitario de Cruces.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock: Synopsis of Psychiatry. 11ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
2. Michelle F, Natalie D, Melvyn F, Edwige F, World Health Organization. Mental Health and Development: Targeting People with Mental Health Conditions as a Vulnerable Group. World Health Organisation Library. 2010.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1575-86.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014.
5. Vallejo J. Trastornos depresivos. En: Vallejo J, Bulbaena A, Menchón JM, editores. Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
6. Mendoza Bermudez C. Aplicación clínica de marcadores periféricos de respuesta a la terapia antidepresiva: neurotrofinas y citosinas. *Rev. Colomb. Psiquiat*. 2012 Mar;41(1): 165-84. (2012).
7. Krishnan R. Unipolar depression in adults: Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology [internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [citado 16 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar->

[depression-in-adults-epidemiology-pathogenesis-and-neurobiology?source=search\\_result&search=Unipolar%20depression&selectedTitle=3~150](#)

8. Simon G, Cienchanowski Paul. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment [internet]. Walthman (MA): UpToDate; Dic 2015 [citado 16 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search\\_result&search=Unipolar%20depression%20treatment&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?source=search_result&search=Unipolar%20depression%20treatment&selectedTitle=1~150)
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95.
10. Martín-Ventura J, Blanco-Colio L, Tuñónb J, Muñoz-García B, Madrigal-Matutea J, Morenoa J, et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(6): 677-88.
11. Razafsha M, Khaku A, Azari H, Alawieh A, Behforuzi H, Fadlallah B et al. Biomarker identification in psychiatric disorders: from neuroscience to clinical practice. *J Psychiatr Pract.* 2015 Jan;21(1):37-48.
12. Schmidt H, Shelton R, Duman R. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Nov;36(12):2375-94.
13. Chan M, Gottschalk M, Haenisch F, Tomasik J, Ruland T, Rahmoune H, et al. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology.* 2014 Nov;122:45-72.
14. Menke A, Klengel T, Rubel J, Brückl T, Pfister H, Lucae S, et al. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav.* 2013 Apr;12(3):289-96.
15. Young JJ, Silber T, Bruno D, Galatzer-Levy IR, Pomara N, Marmar CR. Is there progress? An overview of selecting biomarker candidates for major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2016 Apr 25;7:1-15.

16. Varghese FP, Sherwood-Brown E. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001 Aug;3(4):151–155.
17. Owens M, Herbert J, Jones PB, Sahakian BJ, Wilkinson PO, Dunn VJ, et al. Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 4;111(9):3638–3643.
18. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine Bj, et al. Activation of CNS Inflammatory Pathways by Interferon-alpha: Relationship to Monoamines and Depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb 15;65(4):296-303.
19. Elomaa AP, Niskanen L, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen H, et al. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12:1-8.
20. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25;150(3):736-44.
21. Rudolf S, Greggersen W, Kahl KG, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. 2014 Jun 30;217(1-2):34-8.
22. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Sep;28(5):466-70.
23. Fornaro M, Rocchi G, Escelsior A, Contini P, Martino M. Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds. *J Affect Disord*. 2013 Mar 5;145(3):300-7.
24. Nieto E, Vieta E, Alvarez L, Torra M, Colom F, Gastó C. Alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. Relationships to severity, response to treatment and imipramine plasma levels. *J Affect Disord*. 2000 Aug;59(2):159-64.



25. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *J Affect Disord.* 2012 Dec 20;143(1-3):34-8.
26. Talarowska M, Bobińska K, Zajączkowska M, Su KP, Maes M, Gałecki P. Impact of oxidative/nitrosative stress and inflammation on cognitive functions in patients with recurrent depressive disorders. *Med Sci Monit.* 2014 Jan 24;20:110-5.
27. Rodrigues R, Petersen RB, Perry G. Parallels between major depressive disorder and Alzheimer's disease: role of oxidative stress and genetic vulnerability. *Cell Mol Neurobiol.* 2014 Oct;34(7):925-49.
28. Joshi YB, Praticò D. Lipid Peroxidation in Psychiatric Illness: Overview of Clinical Evidence. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014: 1-5.
29. Karlović D, Serretti A, Jevtović S, Vrkić N, Serić V, Peleš AM. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naïve patients with first major depression episode. *J Psychiatr Res.* 2013 Feb;47(2):162-7.
30. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008 Sep 15;64(6):527-32.
31. Tadića A, Wagner S, Schlichta KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüllera N, et al. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Mar 30;35(2):415-20.
32. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C, et al. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62(1):264-9.
33. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord.* 2016 Jun;197:9-20.
34. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2013 Jan;26(1):47-53.

35. Zhang ZJ, Wang D, Man SC, Ng R, McAlonan GM, Wong HK, et al. Platelet 5-HT (1A) receptor correlates with major depressive disorder in drug-free patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Aug 4;53:74-9.
36. Szebeni A, Szebeni K, DiPeri T, Chandley MJ, Crawford JD, Stockmeier CA, et al. Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1579-89.
37. Teyssier JR, Chauvet-Gelinier JC, Ragot S, Bonin B. Up-regulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores. *PLoS One*. 2012 Nov;7(11):1-9.
38. Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014 Mar;16(1):43-61.
39. Belzeaux R, Bergon A, Jeanjean V, Loriod B, Formisano-Tréziny C, Verrier L, et al. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Transl Psychiatry*. 2012 Nov 13;2:e185.
40. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, Giovannini C, Bignotti S, Tardito D, et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul;23(7):602-11.
41. O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF. microRNAs as novel antidepressant targets: converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;16(8):1885-92.
42. Januar V, Saffery R, Ryan J. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. *Int J Epidemiol*. 2015 Aug;44(4):1364-87.
43. Universal Protein Resource (UniProt) [Internet]. UniProt Consortium: European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) y Protein Information Resource (PIR). c2002 –

[actualizado 10 En 2017, citado 1 Feb 2017]. Disponible en:  
<http://www.uniprot.org/>

44. Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM, Pi B, Rubin R, Wright SM, et al. MDDScore: Confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb;76(2):199-206.
45. Alguacil LF, Herradón G. Midkine and Pleiotrophin in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and Drug Addiction. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2015;10(1):28-33.