



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>


WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



DEPRESIÓN MAYOR PRIMARIA
VERSUS DEPRESIÓN MAYOR INDUCIDA
POR ALCOHOL:
SIMILITUDES Y DIFERENCIAS

Tesis Doctoral de
Adriana Farré Martínez

Programa de Doctorado en Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona



DEPRESIÓN MAYOR PRIMARIA
VERSUS DEPRESIÓN MAYOR INDUCIDA POR ALCOHOL:
SIMILITUDES Y DIFERENCIAS

Memoria presentada por **Adriana Farré Martínez**
para optar al título de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica.

Programa de Doctorado en Psiquiatría
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona

DIRECTORAS Marta Torrens Mèlich y Francina Fonseca Casals

Barcelona 2022



Marta Torrens Mèlich, Professora Titular del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal (Universitat Autònoma de Barcelona) i Francina Fonseca Casals, Profesora Associada del Departament de Medicina y Ciències de la Vida (Universitat Pompeu Fabra)

FAN CONSTAR:

Que la memòria presentada per **Adriana Farré Martínez** amb el títol “Depresión mayor primaria versus depresión mayor inducida por alcohol: Similitudes y diferencias”, ha estat realitzada sota la seva direcció i reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signa el present certificat conjuntament a Barcelona, a 4 d’octubre de 2022.

Marta Torrens Mèlich

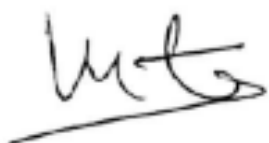
Francina Fonseca Casals

Directora i Tutora

Directora

Signatura

Signatura







**Als meus avis
Als meus pares
Als meus fills**




AGRADECIMIENTOS

Aquest projecte i el seu resultat no hauria estat possible sense les directores i tutora d'aquesta tesi, la Dra. Marta Torrens i la Dra. Francina Fonseca. Ambdues, van idear-lo i em van involucrar des de l'inici del mateix. Estic molt agraïda per l'oportunitat que em van donar de poder formar part d'un estudi a nivell internacional i ser partícip d'un repte de tal embargadura. Durant aquest anys, he pogut presenciar i admirar la seva gran capacitat de treball i aprendre de ben a prop de dues psiquiatres referents en l'àmbit clínic i de recerca en les addiccions. Gràcies per tota l'ajuda rebuda durant tot aquest temps, la vostra calidesa, proximitat i, sobretot, la per la vostra paciència infinita donat que, a vegades, els "tempos" han estat més llargs de l'esperat. Sense vosaltres tot això no hagués estat possible.

Del grup d'Investigació en d'addiccions del IMIM, voldria agrair en primer lloc a la Dra. Judit Tirado que va ser la persona clau per duu a terme el projecte. Amb ella vaig aprendre a treballar de forma senzilla i coordinada durant el desenvolupament de tot l'estudi, des de les fases més inicials de reclutament fins l'elaboració del report final. Per totes les hores compartides al IMIM o durant els viatges dels que vam poder gaudir gràcies a les assembles general, per fer fàcils i amenes totes i cadascuna de les etapes d'aquest projecte. Al Dr. Joan Mestre per la seva predisposició en tot moment que li he demanat ajuda i per que l'estadística resulta senzilla quan ell hi intervé. A la Maria Alías, a qui vaig conèixer quan encara era estudiant de màster i rotant de la Unitat de Patologia Dual, i que posteriorment em va ajudar a "clavar" les dades sempre amb un somriure. També de l'IMIM, agrair a les infermeres, en especial a la Sra. Esther Menoyo i la Sra. Marta Pérez, per la facilitat per adaptar-se a les analítiques i facilitar-nos despatxos sempre que els necessitàvem.


Per altre banda, agrair la col·laboració i participació directe en aquets projecte dels grups: Research Group on Integrative Biomedical Informatics de la Universitat Pompeu Fabre i el grup UPF-CompOmics. A la Dra. Alba Gutiérrez- Sacristán per ajudar-nos a escollir els gens candidats amb l'eina PsyGeNET i al Dr. Nino Spataro per l'anàlisis i interpretació dels resultats genètics.



Donar les gràcies als meus companys dels diferents dispositius d'Addiccions de l'INAD amb els que he compartit els meus primers sis anys com adjunta i on he crescut professional i personalment. En especial a en Gerard, en Claudio, en José Luis, la Gemma, amb els que he treballat directament i dels que he après a de a seva expertesa com a psiquiatres. Agrair també a tots els professionals de les Unitats d'aguts del Hospital del Mar i del CAEM per la seva predisposició per poder reclutar els pacients ingressats a les seves unitats. Donar les gràcies als treballadors de l'INAD, principalment als psiquiatres, amb els que he coincidit aquests anys i he compartit molts moments alguns d'ells relacionats amb aquest projecte. Voldria remarcar l'ajuda de l'Alba, la Marisa i la Dori, de la Unitat de Patologia Dual de Fòrum, per l'extracció de mostres dels participants allí ingressats, sempre van estar predisposades a col·laborar en aquest projecte i fer fàcils situacions molt complexes. A la meua amiga Rosa per tantes hores de conversa, sobretot telefòniques, per la seva confiança i per animar-me i recolzar-me en tots aquests anys i tots els que ens queden.

A tots els pacients que han participat en l'estudi que, de forma desinteressada i en moments en que presentaven símptomes clars i greus de depressió, van compartir amb nosaltres el seu temps, la seva història i en van explicar també alguns moments vitals molt durs. Gracias J.P, allí donde estás.

Per altre banda, aprofitar per agrair a tots als meus companys que treballen o han treballat al servei de psiquiatria de l'Hospital de Sant Pau i amb que he compartit el meu dia a dia des de 2010. Després de tots aquests anys puc dir que a Sant Pau és on vaig aprendre i aprenc a dia d'avui a estimar la meua professió i em fa voler créixer per ajudar cada cop millor als pacients que tracto. Donar les gràcies als adjunts que fa anys que conec com els que he conegut posteriorment, sense oblidar als residents, per compartir el vostre coneixement amb mi. Als meus companys de la UHPAD amb els que treballar és un luxe i un veritable plaer, em mostren dia a dia les múltiples aproximacions a la salut mental i el que significa l'enfoc multidisciplinar. A la Dolors perquè independentment d'on estigués sempre ha esta allà, per recomanar-me agafar un mes d'excedència per escriure la tesis, no se si hagués arribat fins aquí sense aquest consell. A les meves amigues psiquiatres/psicòlogues que vaig conèixer ja fa molts anys a Sant Pau: Ana, Mar, Lili, Cris...totes elles destaquen per ser brillants a nivell professional però sobretot personalment, per tot el



que hem viscut juntes, gràcies per comptar amb mi i cultivar la nostra amistat passi el temps que passi. A l'Aina perquè encara que visqui lluny, sempre la sento a prop meu.

A les meves amigues de la universitat (Núria, Desi, Amaia, Sílvia, Maria, Cris), les de Can Ruti, perquè la nostra amistat perdura tants anys després, per tots les riures cada cop que ens veiem i perquè sempre sereu les meves metges de referencia! A l'Àngels perquè "a tu lado la vida me sienta mejor", no existeixen paraules que puguin explicar la nostre relació, infinites gràcies per tot.

A les "dones de la meva vida" (Mire, Martina, Marta, Isa, Alba), persones a les que admiro per les seves múltiples qualitats: treballadores, fortes, valentes, empàtiques...amb les que no calen paraules per entendre'ns. Per ser refugi i pilars de la meva vida.

I, sobretot, milers de gràcies als meus pares pel seu suport i amor incondicional. Perquè m'accepten tal i com sóc i sempre m'han recolzat en tot el que he decidit, fins i tot en decisions que potser no estaven conformes. Per inculcar-me que val la pena donar el millor d'un mateix i esforçar-se al màxim en tots els àmbits de la vida. Gràcies papa per l'ajuda en aquesta tesis i altres àmbits laborals.

Per últim, a la família que he format. A ti Pavel, porque contigo todo resulta más fácil, por ver siempre el vaso medio lleno y porque tienes el poder de relativizar. Infinitas gracias por el amor, el apoyo, por trabajar a diario para intentar formar un buen equipo y por la tranquilidad aportas a mi día a día. A l'Aina, en Max i a la Júlia, que encara viu dins meu. Tots tres m'heu acompanyat en el desenvolupament d'aquest projecte, tots tres heu estat "al otro lado de la piel", no tinc cap dubte que vosaltres sou el meu millor projecte. Gràcies perquè em feu créixer i tractar de millorar cada dia, gràcies per fer-me ser i viure com la vostre mare.



ÍNDICE

ABREVIATURAS Y GLOSARIO GENÉTICO	14
RESUMEN	19
RESUM	21
ABSTRACT	23
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1 Trastorno depresivo mayor primario y Trastorno por uso de alcohol	25
1.1.1 Generalidades del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	25
1.1.1.1 Trastorno depresivo mayor primario	25
1.1.1.2 Trastorno por uso de alcohol	25
1.1.2 Prevalencia del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	26
1.1.2.1 Trastorno depresivo mayor primario	26
1.1.2.2 Trastorno por uso de alcohol	28
1.1.3 Definiciones, diagnóstico y evaluación del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	34
1.1.3.1 Trastorno depresivo mayor primario	34
1.1.3.2 Trastorno por uso de alcohol	39
1.1.4 Etiopatogenia del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	46
1.1.4.1 Trastorno depresivo mayor primario	46
1.1.4.2 Trastorno por uso de alcohol	49
1.1.5 Biomarcadores del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	53
1.1.5.1 Trastorno depresivo mayor primario	53
1.1.5.2 Trastorno por uso de alcohol	55
1.1.6 Genética del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	58


1.1.6.1 Trastorno depresivo mayor primario	58
1.1.6.2 Trastorno por uso de alcohol	60
1.1.7 Abordaje terapéutico del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol	62
1.1.7.1 Trastorno depresivo mayor primario	62
1.1.7.2 Trastorno por uso de alcohol	64
1.2 Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de sustancias	65
1.2.1 Generalidades de la depresión dual	65
1.2.2 Prevalencia de la depresión dual	66
1.2.3 Definiciones, diagnóstico y evaluación de la depresión dual	67
1.2.4 Etiopatogenia de la depresión dual	69
1.3 Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	72
1.3.1 Generalidades Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	72
1.3.2 Prevalencia Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	72
1.3.3 Etiopatogenia Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	73
1.3.4 Curso y pronóstico Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	74
1.3.5 Genética Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	74
1.3.6 Abordaje terapéutico Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol	78
2. JUSTIFICACIÓN	83
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
3.1 Hipótesis	85
3.2 Objetivos	85
3.2.1 Primario	85
3.2.2 Secundarios	85
4. MATERIAL Y MÉTODOS	87
4.1 Diseño	87
4.2 Participantes	87
4.3 Procedimiento	88


4.4 Variables	88
4.4.1 Clínicas	89
4.4.2 Muestras sanguíneas	89
4.5 Análisis estadístico	90
4.5.1 Clínicos	90
4.5.2 Biomarcadores de laboratorio	90
4.5.3 Genéticos	90
4.5.3.1 Estudio genes candidatos	90
4.5.3.2 GWAS	94
4.5.3.3 Puntuación de riesgo poligénico	94
5. RESULTADOS	97
5.1 Resultados Clínicos	97
5.1.1 Sociodemográficos	97
5.1.2 Antecedentes Familiares	99
5.1.3 Caracterización consumo de alcohol pacientes TDM-IA	100
5.1.4 Depresión	100
5.1.5 Ansiedad	102
5.1.6 Personalidad	103
5.1.7 Estresores vitales y traumáticos	105
5.2 Resultados biomarcadores de laboratorio	105
5.3 Resultados Genéticos	106
5.3.1 Estudio Genes Candidatos	106
5.3.1.1 Selección genes candidatos	106
5.3.1.2 Resultados Estudio Genes Candidatos	110
5.3.2 GWAS	113
5.3.3 Puntuación de riesgo poligénico	119
6. DISCUSIÓN	125
6.1 Clínicos	125
6.2 Laboratorio	128
6.3 Genéticos	129
6.4 Limitaciones	129
7. CONCLUSIONES	131
8. BIBLIOGRAFÍA	133
9. ANEXO	161

ABREVIATURAS Y GLOSARIO GENÉTICO

En este apartado se presentan las abreviaturas por orden alfabético de términos que aparecen en el texto.

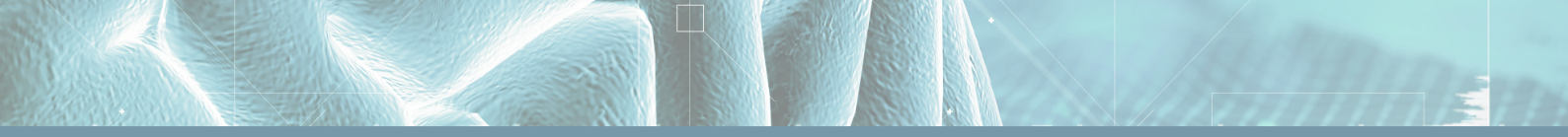
- ADH:** Alcohol deshidrogenasa.
- ALDH:** Aldehído deshidrogenasa.
- ALT:** Alanina aminotransferasa.
- AST:** Aspartato aminotransferasa.
- AUD:** Trastorno por uso de alcohol, del inglés *Alcohol Use Disorder*. Ver TUA.
- AUDIT:** Prueba de Identificación de Trastornos Relacionados con el Consumo de Alcohol, del inglés *Alcohol Use Disorders Identification Test*.
- BAC:** Concentración de alcohol en sangre, del inglés *blood alcohol concentration*.
- BDI:** Inventario de depresión de Beck, del inglés *Beck Depression Inventory*.
- BDNF:** factor neurotrófico derivado del cerebro, del inglés *Brain-derived neurotrophic factor*.
- CDT:** Transferrina deficiente de carbohidratos.
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud.
- CIWA-Ar:** Escala de valoración de Abstinencia alcohólica, del inglés *Clinical Institute Withdrawal Assessment scale for Alcohol*.
- CNV:** Variación del número de copia, del inglés *Copy number variations*.
- DE:** Desviación estándar.
- DMP:** Trastorno depresivo mayor primario.
- DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- FA:** Fosfatasa alcalina
- GABA:** Ácido gamma-aminobutírico, del inglés *gamma-aminobutyric acid*.
- GGT:** Gamma-glutamilttransferasa

- 
- GWAS:** Estudio de asociación de genoma completo, del inglés *Genome-wide association study*.
- HAM-D:** Escala de evaluación para la depresión de Hamilton.
- HAM-A:** Escala de ansiedad de Hamilton.
- HDL:** Lipoproteínas de alta densidad, del inglés *High Density Lipoprotein*.
- HPA:** Eje hipotálamo hipofisario / pituitario adrenal.
- INE:** Instituto Nacional de Estadística de España.
- NMDA:** N-metil-D-aspartato, del inglés *N-methyl-D-aspartic acid*.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PCR:** Proteína C reactiva.
- PRS:** Puntuación de riesgo poligénico, del inglés *Poligenic Risk Score*.
- SNC:** Sistema nervioso central.
- SSI:** Escala de Intencionalidad Suicida de Beck, del inglés *Suicide Intent Scale*.
- STAI:** Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, del inglés *State-Trait Anxiety Inventory*.
- TCI:** Inventario de temperamento y carácter, del inglés *Temperament and Character Inventory*.
- TDM-IA:** Trastorno depresivo mayor inducido por alcohol.
- TSH:** Hormona estimulante de la tiroides, del inglés *thyroid-stimulating hormone*.
- TUA:** Trastorno por uso de alcohol, del inglés *alcohol use disorder* (ver AUD)
- TUS:** Trastorno por uso de sustancias.
- UBE:** Unidad de Bebida Estándar.
- VCM:** Volumen corpuscular medio.




A continuación se presenta un glosario genético por orden alfabético de terminología en castellano y/o en inglés, sus siglas y definiciones sobre conceptos básicos de genética que aparecen a largo de esta tesis.

- **Alelo:** Una de las formas diferentes de un gen que existe en un único locus. Un individuo hereda dos alelos para cada gen, uno del padre y el otro de la madre. Los alelos se encuentran en la misma posición dentro de los cromosomas homólogos.
- **Aleatorización mendeliana**, del inglés *Mendelian randomization*: uso de variantes genéticas para determinar si una asociación observacional entre un factor de riesgo y un resultado es consistente con un efecto causal.
- **Análisis de ligamiento**, del inglés *Linkage analysis*: Estudio de los polimorfismos de las secuencias de ADN (variantes normales) que están próximos a/o dentro de un gen de interés (ligamiento) para identificar, en una misma familia, la segregación de una mutación patológica en un gen determinado.
- **Cromosoma:** Estructura que se encuentra en el interior del núcleo celular formada por proteínas y ADN organizados en genes.
- **Desequilibrio de ligamiento**, del inglés *Linkage Disequilibrium*: En una población, la herencia simultánea y transmitida de un conjunto de marcadores de ADN específicos a lo largo de generaciones sucesivas sin que se produzca recombinación entre ellos.
- **Estudio de asociación de genoma completo**, del inglés *Genome-wide association study* (GWAS): un análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Los GWAS suelen centrarse en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y rasgos como las principales enfermedades.
- **Fenotipo:** Características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado.




- **Gen:** Unidad fundamental, física y funcional, de la herencia, que transmite la información de una generación a la siguiente; porción de DNA compuesto de una región que se transcribe y una secuencia reguladora que hace posible la transcripción.
- **Gen candidato**, del inglés *Candidate Gen*: gen relacionado con una enfermedad determinada.
- **Genotipaje**, del inglés *Genotyping*: Pruebas que revelan los alelos específicos heredados por un individuo; son especialmente útiles en situaciones en las que más de una combinación de genotipos puede dar lugar a la misma presentación clínica.
- **Genotipo:** Composición alélica específica de una célula, bien referida al total de su genoma o, más comúnmente, a un gen determinado o a un conjunto de genes.
- **Intron:** Secuencia no codificante de ADN que se transcribe a ARN mensajero (ARNm) en su estado inmaduro, pero es escindida del mismo al transformarse en ARNm maduro antes de la traducción.
- **Locus** (loci plural): Lugar o localización física de un gen específico en un cromosoma.
- **Pleiotropía:** Múltiples efectos fenotípicos o caracteres distintos causados por la acción de un solo gen o par de genes o que una variante genética influya en el resultado a través de vías independientes del factor de riesgo
- **Poligénico:** Rasgo o patología causado por las contribuciones aditivas de mutaciones producidas en múltiples genes en diferentes loci.
- **Polimorfismo:** Variaciones naturales producidas en un gen, secuencia de ADN, proteína o cromosoma que no tienen efectos adversos sobre el individuo y tienen lugar con una frecuencia bastante alta en la población general. El tipo de polimorfismo más común es el que afecta a un único par de bases.

- 
- **Polimorfismo de un solo nucleótido**, del inglés *Single nucleotide polymorphisms* (SNP o SNPs en plural): Variación en la secuencia del ADN (con respecto a una secuencia consenso) que afecta a una única base en posiciones concretas del genoma (1 cada 1000 bases en promedio), y que se observa en la población con una frecuencia de al menos 1%.
 - **Puntuación del Riesgo Poligénico**, del inglés *Poligenic Risk Score* (PRS): Evaluación del riesgo de una afección específica teniendo en cuenta la influencia colectiva de muchas variantes genéticas. Entre ellas, variantes asociadas a genes con funciones conocidas y variantes que no se sabe que estén asociadas a genes relevantes para la afección.
 - **Secuenciación**, del inglés *Sequencing*: conjunto de métodos que tienen por objetivo determinar el orden exacto de los nucleótidos en la molécula de ADN.

RESUMEN

La depresión mayor inducida por el alcohol (DM-IA) es una alteración persistente del estado de ánimo que se relaciona con los efectos farmacológicos directos del alcohol. El propósito de este estudio es comparar biomarcadores clínicos y moleculares asociados con dos fenotipos diferentes de depresión: el Trastorno de depresión mayor primario (DMP) y la DM-IA. Para el presente estudio se reclutaron un total de 80 pacientes: 47 pacientes diagnosticados de DMP sin otras enfermedades y 33 pacientes con DM-IA. En estos sujetos recogieron datos sociodemográficos y clínicos exhaustivos (i.e. edad de inicio, antecedentes familiares, síntomas detallados de depresión, gravedad, síntomas de ansiedad, conducta suicida, etc.) y muestras biológicas de sangre. Se ha realizado un estudio de asociación de genes candidatos y un estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Además, se calculó la puntuación de riesgo poligénico (PRS). Los resultados mostraron diferencias significativas entre los pacientes DMP y DM-IA en: antecedentes familiares de depresión, antecedentes familiares de trastornos por uso de alcohol y otras sustancias, comorbilidad médica, algunos criterios DSM IV TR para diagnosticar depresión, eventos traumáticos al largo de la vida y algunos rasgos de personalidad. Se encontraron también diferencias significativas en los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y en las concentraciones de enzimas hepáticas entre ambos fenotipos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en las puntuaciones de la gravedad de los síntomas de depresión y ansiedad, el comportamiento suicida ni los niveles de proteína C reactiva ni perfil lipídico. En cuanto a los hallazgos genéticos, el análisis de asociación no produjo ningún resultado significativo ni al considerar los datos de genes candidatos ni el GWAS. Sin embargo, en el GWAS, se hallaron algunas variantes sugerentes que mostraron una tendencia para poder diferenciar ambos fenotipos (rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 y rs529060937). El PRS predijo algunas diferencias genéticas entre individuos diagnosticados con una DMP o un TDM-IA. Aunque este estudio tiene algunas limitaciones, principalmente relacionadas con el reducido tamaño de la muestra para estudios genéticos, destacar que este es el primer estudio que investiga biomarcadores en DM-IA en comparación con DMP. Los hallazgos de este estudio pueden ayudar a los clínicos a hacer un diagnóstico más preciso de estos



dos fenotipos de depresión, que faciliten un mejor conocimiento etiopatogénico y un tratamiento más personalizado.

Palabras clave: Depresión Mayor Primaria; Depresión mayor inducida por el alcohol; Biomarcadores; Comorbilidad; Características clínicas; Genes candidatos; GWAS; Puntuación de riesgo poligénico.

RESUM

La depressió major induïda per l'alcohol (DM-IA) és una alteració persistent de l'estat d'ànim que es relaciona amb els efectes farmacològics directes de l'alcohol. L'objectiu d'aquest estudi és comparar biomarcadors clínics i moleculars associats a dos fenotips de depressió diferents: el trastorn de depressió major primari (DMP) i la DM-IA. Per al present estudi es van reclutar un total de 80 pacients: 47 pacients diagnosticats de DMP sense altres malalties i 33 pacients amb DM-IA. En aquests subjectes es van recollir dades sociodemogràfiques i clíniques exhaustives (ex. edat d'inici, antecedents familiars, símptomes detallats de depressió, gravetat, símptomes d'ansietat, conducta suïcida, etc.) i mostres biològiques de sang. S'ha realitzat un estudi d'associació de gens candidats i un estudi d'associació del genoma complet (GWAS). A més, es va calcular la puntuació de risc poligènic (PRS). Els resultats van mostrar diferències significatives entre els pacients DMP i DM-IA en: antecedents familiars de depressió, antecedents familiars de trastorns per ús d'alcohol i altres substàncies, comorbiditat mèdica, alguns criteris DSM IV TR per diagnosticar depressió, esdeveniments traumàtics al llarg de la vida i alguns trets de personalitat. També es van trobar diferències significatives en els nivells de l'hormona estimulant de la tiroide (TSH) i en les concentracions d'enzims hepàtics entre tots dos fenotips. També es van trobar diferències significatives en els nivells de l'hormona estimulant de la tiroide (TSH) i en les concentracions d'enzims hepàtics entre tots dos fenotips. No es van detectar diferències significatives entre els dos grups a les escales de gravetat dels símptomes depressius ni d'ansietat, el comportament suïcida, els nivells de proteïna C reactiva o el perfil lipídic. Pel que fa als resultats genètics, l'anàlisi d'associació no va produir cap resultat significatiu en l'estudi de gens candidats ni en l'estudi GWAS. Tanmateix, l'estudi GWAS, va detectar algunes variants suggerents que mostraven una tendència per poder diferenciar ambdós fenotips (rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 i rs529060937). El PRS va predir algunes diferències genètiques entre individus diagnosticats amb una DMP o un TDM-IA. Tot i que l'estudi presenta certes limitacions, principalment relacionades amb la mida reduïda de la mostra, cal destacar que es tracta del primer estudi que investiga biomarcadors en DM-IA comparada amb la DMP. Les troballes d'aquest estudi poden ajudar els clínics a fer un diagnòstic més acurat



d'aquests dos fenotips de depressió que faciliten un millor coneixement etiopatogènic i un tractament més personalitzat..

Paraules clau: Depressió major primària; Depressió major induïda per alcohol; Biomarcadors; Comorbiditat; Característiques clíniques; Gens candidats; GWAS; Puntuació de risc poligènic.

ABSTRACT

Alcohol induced major depression (DM-IA) is a prominent and persistent disturbance in mood judged to be due to the direct pharmacological effects of the alcohol. The purpose of this study is to compare clinical and molecular biomarkers associated to two different phenotypes of depression: the Primary Major Depression Disorder (DMP) and the DM-IA. A total of 80 patients were recruited: 47 patients diagnosed with DMP without other diseases and 33 patients with DM-IA. In these subjects, exhaustive socio-demographic and clinical data (i.e. age of onset, family history, detailed symptoms, severity, anxiety symptoms, suicidal behaviour, etc.) and biological blood samples have been collected. We performed a candidate genes and genome-wide association study (GWAS). In addition, a polygenic risk score (PRS) was calculated. Results showed significant differences between DMP and DM-IA patients in: family history of depression, family history of alcohol and other substance use disorders, medical comorbidity, some DSM IV TR criteria to diagnose depression, traumatic life events and some personality traits. Significant differences in Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, and in hepatic enzymes were found among both phenotypes. There were no significant differences between groups of patients in depression and anxiety symptoms scores, suicide behaviour, nor PCR or lipids levels. Regarding genetic findings, single variant association analysis did not produce any significant result neither when considering candidate genes data nor GWAS. However, in GWAS, some suggestive variants showed a tendency to differentiate both phenotypes (rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 and rs529060937). The PRS predict some genetic differences between individuals diagnosed with a DMP or an DM-IA. Although this study has some limitations mainly related to the small sample size for genetic studies, this is the first study investigating biomarkers in DM-IA compared to DMP. The findings from this study may help clinicians to make an accurate diagnosis of these two depression phenotypes that facilitate a better etiopathogenic knowledge and a more individualized treatment.

Key words: Primary Major Depression; Alcohol Induced Major Depression; Biomarkers; Comorbidity; Clinical characteristics; Candidate Genes; GWAS; Polygenic Risk Score.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 Trastorno depresivo mayor primario y Trastorno por uso de alcohol

1.1.1 Generalidades del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol

1.1.1.1 Trastorno depresivo mayor primario

El trastorno depresivo mayor primario (DMP) es una enfermedad común que limita gravemente el funcionamiento psicosocial y disminuye la calidad de vida de los pacientes. La DMP es el trastorno psiquiátrico más frecuente afectando al 3,8% de la población general, incluyendo un 5% de los adultos y un 5,7% de los mayores de 60 años [1]. A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas presentan DMP. En 2008, la OMS (Organización Mundial de la Salud) clasificó la DMP como la tercera causa de carga de morbilidad (“global burden”) en todo el mundo y proyectó que la enfermedad ocupará el primer lugar en 2030 [2, 3]. La depresión representa costes sanitarios directos e indirectos elevados [4]. Además, los pacientes con trastorno depresivo mayor primario tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular recibiendo un tratamiento deficiente y una mayor morbilidad y mortalidad [5]. Si bien la DMP es uno de los problemas de salud global más importantes y se ha podido relacionar con factores culturales, psicológicos y biológicos [6], su compleja patogénesis sigue siendo objeto de estudio. Su detección, diagnóstico y tratamiento a menudo plantean grandes desafíos debido a sus diferentes manifestaciones clínicas, curso impredecible, pronóstico y respuesta variable al tratamiento. Por otro lado, aunque existen tratamientos conocidos y eficaces para la DMP, se estima que más del 75% de los individuos afectados que residen en países de ingresos bajos y medianos no reciben tratamiento alguno para la DMP [7].

1.1.1.2 Trastorno por uso de alcohol

El Trastorno por uso de alcohol (TUA) es de los trastornos mentales más prevalentes a nivel mundial y se asocia con una alta mortalidad y carga de enfermedad. Uno de los síntomas cardinales del TUA es la dificultad para poder controlar el consumo de bebidas alcohólicas.

Las comorbilidades físicas son frecuentes, así como también la comorbilidad con otros trastornos de salud mental que incluyen la depresión, trastornos de ansiedad y trastorno por consumo de otras sustancias. El TUA también se asocia con una mayor actividad delictiva y violencia doméstica. A pesar de su relevancia, el TUA es uno de los trastornos menos tratados terapéuticamente a nivel mundial[8].

Debido a la distinta denominación del TUA según los diferentes sistemas diagnósticos, a partir de este apartado se utilizará de forma alternativa la terminología “trastorno por uso de alcohol” (TUA) y “trastorno por dependencia de alcohol” según haya sido empleada en los estudios y bibliografía consultados y en relación al sistema diagnóstico utilizado en cada caso.

1.1.2 Prevalencia del Trastorno depresivo mayor primario y Trastorno por uso de alcohol

1.1.2.1 Trastorno depresivo mayor primario

La depresión es la enfermedad mental más prevalente en España [9]. Según datos actualizados en 2020 por el INE (Instituto Nacional de Estadística de España) en el período de 2019-2020, la prevalencia de cuadros depresivos en la población española fue de 5,4% por lo que se estima que 2,1 millones de personas han presentado un trastorno depresivo, de los cuales, atendiendo a la severidad de la sintomatología, unos 230.000 se consideran graves [10]. Estos datos reflejan una disminución de la prevalencia respecto a los datos anteriores publicados de 2014 donde se situaba en un 7,4%. Teniendo en cuenta que en nuestro país solo el 58% de las personas que padecen depresión buscan ayuda sanitaria en los servicios de salud [11], es posible que se esté infravalorando la realidad del problema. Una de las primeras encuestas de salud mental que se llevó a cabo en España usando entrevistas diagnósticas estandarizadas, fue el estudio ESEMeD (European Study of Epidemiology of Mental Disorders) [9]. En ese estudio se encontró que el 10% de la población española habría padecido al menos una vez a lo largo de su vida un episodio depresivo mayor, siendo la prevalencia anual del mismo en torno al 4%. Otros estudios posteriores en población general o en sectores específicos de la población, utilizando también entrevistas diagnósticas, han obtenido resultados dispares, desde un 9% en el estudio “Edad con Salud” [12] en población general, al 8.7% en universitarios [13] y hasta el 20% de las personas en centros de atención primaria [14].

La prevalencia del trastorno varía según el país estudiado. Aunque los datos aportados por el estudio ESEMeD y el estudio “Outcome of Depression International Network” (ODIN) [15] valoraban que la prevalencia en España era más baja que otros países europeos, estudios posteriores como el “European Health Interview Survey” [16] y el “Estudio de carga global de las enfermedades 2016” [17] sitúan a España en la media europea [17]. La prevalencia de la DMP, en España en 2020, en mujeres duplica a la de hombres (7,1% frente a 3,5%), y los casos con severidad grave en mujeres triplican los que se observan en hombres, así por cada caso grave en hombres hay 3,5 en mujeres [10]. Aunque las cifras de prevalencia anual de depresión entre hombres y mujeres son variables entre los estudios realizados [9–11], se puede concluir que la prevalencia de depresión en las mujeres dobla a la de los hombres en casi todos los estudios realizados en este país y esta diferencia es común en casi todos los países del mundo [18].

En cuanto a la prevalencia y distribución según grupos de edad, de nuevo hay datos variables sobre los grupos de edad más prevalentes. El estudio ESEMeD sitúa la mayor prevalencia en el adulto medio (de 50 a 64 años) con disminución de la prevalencia pasados los 64 años. En cambio, en la Encuesta Nacional de Salud se aprecia que la prevalencia crece con la edad, con un incremento claro a partir de los 50 años (5% antes de los 50 años vs 10% a partir de los 50 años), siendo el grupo de edad más prevalente de los 74 a los 84 años, y disminuyendo ligeramente en los últimos años de la vida [10]. En este caso, la prevalencia por edad a nivel mundial varía de forma significativa dependiendo del país estudiado, siendo en algunos países la prevalencia más elevada en edades tempranas y en otros el edad más tardías [19].

El suicidio se relaciona con la mayoría de los trastornos mentales graves y, en el caso de la DMP, el riesgo es 21 veces superior al de la población general [20]. En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística de 2020, se mantiene el suicidio como la primera causa de muerte externa, con 3.941 fallecimientos, con un incremento del 7,4% respecto al 2019. La tasa de mortalidad por suicidio ajustada por edad actualmente es de 8,0 casos por 100.000 habitantes. Desde inicio del siglo XXI, en España la tasa de mortalidad por suicidio ha mostrado una tendencia descendente en la primera década y fluctuante, pero ascendente, en la segunda década [10]. En cuanto a sexo y edad, en España, se suicidan más hombres que mujeres [10]. La personas de edad avanzada se suicidan más frecuentemente que los

que jóvenes, aunque son las mujeres y los más jóvenes los que más intentos de suicidio y pensamientos suicidas tienen [21, 22]. La tasa de mortalidad por suicidio varía de unos países a otros. En la Unión Europea, la tasa de mortalidad por suicidio más baja se observa en los países del sur de Europa, estando España entre ellos [10].

Por último, desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 (coronavirus 19, COVID-19), un metaanálisis reciente señala un incremento sustancial de la prevalencia de la DMP, principalmente en mujeres [23]. No obstante, aunque los datos sobre mortalidad por suicidio son heterogéneos y no indican claramente un cambio de las tasas desde que comenzó la pandemia, se ha evidenciado un mayor riesgo de comportamientos suicidas entre los jóvenes [24].

1.1.2.2 Trastorno por uso de alcohol

El consumo mundial de alcohol, medido en litros de alcohol puro por persona de 15 años o más, se ha mantenido relativamente estable desde 2010 y se estimaba en 6,2 litros en 2018. Las tendencias actuales y las previsiones apuntan a un aumento del consumo per cápita mundial de aquí a 2025, debido en gran parte a aumentos en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental. La Región de Europa de la OMS sigue teniendo el consumo per cápita más alto del mundo (9,7 litros per cápita en 2018), aunque ha disminuido más del 10% desde 2010. En todas las regiones, las mujeres consumen menos bebidas alcohólicas que los hombres [24].

Según el informe de la OMS, en 2016 el consumo per cápita de alcohol en España era de 10 litros de alcohol puro por persona al año en mayores de 15 años (16,4 litros para hombres y 4,0 para mujeres), prevaleciendo el consumo de cerveza (54%), seguido de las bebidas espirituosas o licores (28%) y el vino (18%). En Europa el consumo anual per cápita en mayores de 15 años es de 9,8 litros [24].

En las últimas dos décadas, de forma similar a otros países de Europa, se ha producido una transición del patrón de consumo de alcohol tradicional hacia el “atracción-*binge drinking*”. En este contexto, la OMS utiliza el término “*heavy episodic drinking*” (consumo ≥ 60 g de alcohol en una ocasión en el último mes), término que sería equivalente a “atracción-*binge drinking*”. Para España, se estima que hay “*heavy episodic drinking*” en

un 19,6% de los bebedores habituales y un 13,4% de la población general (World Health Organization, 2019).

La Encuesta Europea sobre Drogas online, recoge datos de consumo de sustancias, entre marzo y abril de 2021, en ciudadanos de 18 años o más, que viven en 21 países de la Unión Europea y 9 países no pertenecientes a la Unión Europea. Se recogieron datos de 48.469 encuestados anónimos que declararon haber consumido al menos una droga ilegal en los 12 meses previos a la encuesta (consumo en los últimos 12 meses) [25]. El objetivo era conocer las prevalencias de consumo en poblaciones motivadas, con medios y habilidades digitales. Las sustancias con mayor consumo declarado fueron el alcohol (94%), cannabis (93%), tabaco (84%), MDMA / éxtasis (35%), cocaína (34%), anfetamina (28%), LSD (20%), nuevas sustancias psicoactivas (NPS, 16%), ketamina (13%), metanfetamina (9%) y heroína (3%).

Según los datos más recientes del Plan Nacional sobre Drogas [26], el alcohol es la droga legal más consumida en España.

En la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) realizada en 2019/20 [26], que se realiza en la población de 15 a 64 años residente en hogares familiares (n=17.899 encuestados), el alcohol fue la droga más consumida, seguida de tabaco y cannabis/hipnosedantes.

Los resultados muestran que el 93% de la población de 15 a 64 años refiere haber consumido bebidas alcohólicas alguna vez en la vida. En cuanto al consumo de alcohol en el último año, el 77% declara haber bebido alcohol en alguna ocasión en los 12 meses previos, esta cifra ha experimentado un aumento respecto al dato registrado en 2017 (75,2%). La prevalencia de consumo de alcohol en los últimos 30 días se sitúa en el 63,0%, manteniéndose en niveles muy similares a los del año 2017 (62,7%). El 8,8% de los encuestados declara haber realizado un consumo diario de alcohol, que ha aumentado respecto al 2017 (7,4%). El consumo de alcohol está más extendido entre los hombres que entre las mujeres. Las mayores diferencias de consumo en función del sexo se dan en el grupo de 55 a 64 años de todos los tramos temporales.

La edad media en la que se consume alcohol por primera vez se sitúa en los 16,7 años, habiéndose mantenido estable en los últimos años.

En la encuesta de 2019/2020 la prevalencia de intoxicaciones etílicas agudas en los últimos 12 meses se sitúa en el 19,4%, siguiendo con la tendencia ascendente iniciada en el año 2015. Las borracheras tienen una mayor prevalencia en los hombres que entre las mujeres. En función de la edad, y con independencia del sexo, se observa que a medida que ésta aumenta la prevalencia disminuye. Con respecto al año 2017, la prevalencia de borracheras ha aumentado en los hombres, mientras que se ha mantenido estable en las mujeres. Con independencia del sexo, las intoxicaciones etílicas agudas están más extendidas en el grupo de menor edad, es decir, de 15 a 34 años. Reconociendo haberse emborrachado en el último año el 41,6% de los varones menores de 35 años, siendo en las mujeres del 26,6%. En el grupo de edad de 35 a 64 años, el 18,0% de los hombres y un 6,7% de las mujeres reconoce haberse emborrachado en los últimos 12 meses. En el periodo temporal del último mes, el 6,8% de la población de 15 a 64 años reconoce haber sufrido alguna intoxicación etílica aguda durante los 30 días previos a la realización de la encuesta.

La encuesta EDADES mide el *binge drinking* en el tramo temporal del último mes. En 2019 se registraron un este tipo de consumo en el 15,4% de los encuestados.

La prevalencia de “botellón” en el último año es más elevada entre los más jóvenes, alcanzando cifras del 42,0% entre los de 15 a 24 años, frente al 0,6% registrado entre los de 55 a 64 años.

En cuanto a las razones para el consumo de alcohol, alrededor del 40% declaran hacerlo porque “es divertido” y “anima las fiestas”. En segundo lugar, uno de cada cuatro individuos consume alcohol porque “le gusta cómo se siente después de beber”.

Es relevante mencionar que en 2013 se introdujo en la encuesta EDADES el cuestionario AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [27]. El objetivo era conocer el alcance del consumo problemático de alcohol en la población general (15-64 años). Se establecieron como puntos de corte el 8 y el 20, considerándose un AUDIT con puntuación igual o superior a 8 como “consumo de riesgo” y con puntuación igual o superior a 20 como

“posible dependencia”. Los resultados de la población que contestó la escala AUDIT en 2019/2020, muestran que el 5,6% presenta un patrón de “consumo de riesgo de alcohol”, con mayor frecuencia entre los varones y que disminuye a medida que aumenta la edad. Entre las personas de 15 a 24 años, el 9,2% mostraron un “consumo de riesgo de alcohol”, siendo la prevalencia entre los hombres (12,4%) algo más del doble de la que se registra entre las mujeres (5,5%). En cuanto a las puntuaciones de “posible trastorno por dependencia de alcohol” (AUDIT ≥ 20), la prevalencia más elevada fue el segmento de 35 a 44 años (0,9%), y siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

La Encuesta sobre alcohol, drogas y otras adicciones en mayores de 64 años en España (ESDAM, 2019/20) [26], se realiza a mayores de 64 años en sus domicilios (no institucionalizados). Los resultados de la última encuesta de 2019 realizada a 1.443 personas muestran que la droga más consumida fueron el alcohol, el tabaco, los hipnosedantes y los analgésicos opioides.

El 89,2% de la población de 65 años o más declara haber consumido bebidas alcohólicas alguna vez en la vida, el 58,6% han consumido alcohol en el último año, el 46,7% en los últimos 30 días y el 19,0% refiere el consumo a diario en los últimos 30 días. El 3,3% refiere algún episodio de *binge drinking* en los últimos 30 días (el 4,8% de los hombres y el 2,3% de las mujeres). Un 2,8% (4,6% en hombres y 1,4% en mujeres) declara haberse emborrachado en los últimos 12 meses y el 0,9% (1,1% en hombres y 0,7% en mujeres) en los últimos 30 días. Estas cifras son menores que las reportadas entre los 15 y 64 años.

Entre las personas de 65 o más años que refieren haber consumido alcohol en los últimos 12 meses y han contestado el cuestionario AUDIT, el 1,2% presenta un “posible consumo de riesgo de alcohol” (2,2% en hombres, 0% de las mujeres). Esto podría significar que el 0,7% de la población española de 65 años o más podría presentar este problema de “consumo de riesgo de alcohol”.

Según los datos de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), realizada en estudiantes de 14-18 años [26] incluyendo 531 centros educativos y 1.324 aulas, con una muestra valida final de 22.321 alumnos, el alcohol es con gran

diferencia la droga con mayor prevalencia de consumo en estudiantes, seguida de tabaco, cannabis e hipnosedantes.

El 73,9% de los encuestados menciona haber ingerido bebidas alcohólicas en alguna ocasión en su vida. La gran mayoría de estos casos ha tomado alcohol en el último año, con un porcentaje del 70,5%. Más de la mitad de los estudiantes ha bebido alcohol recientemente, con una prevalencia en los últimos 30 días del 53,6%. Un 23,2% de los estudiantes ha experimentado alguna borrachera en el último mes y el 27,9% ha realizado *binge drinking*. En los últimos años estas prevalencias de consumo se han ido reduciendo con una tendencia descendente iniciada en 2014. Lo mismo ocurre con el porcentaje de estudiantes que se han emborrachado o han realizado *binge drinking* en los últimos 30 días, habiendo bajado en los últimos años. Los consumos son menores en las mujeres.

La edad en la que comienza el consumo de alcohol es aproximadamente a los 14 años. El consumo semanal se inicia a los 15,2 años. La proporción de los alumnos que iniciaron el consumo en el último año sobre el total es del 41,1% (aproximadamente 311.200 alumnos).

El 39,4% de los alumnos indican haberse emborrachado en los 12 últimos meses, mientras que el 23,2% lo ha hecho en el último mes. La edad media en la que se produce la primera intoxicación etílica aguda es de 14,7 años y es muy similar en los últimos años.

Existe un patrón diferenciado en la prevalencia de borracheras según el sexo y la edad. Las chicas reconocen haberse emborrachado en mayor medida que los chicos, sobre todo en los grupos de edad más temprana (14 y 15 años). Cabe destacar otras diferencias respecto a la edad, así 1 de cada 4 jóvenes de 14 años han experimentado una borrachera en alguna ocasión (24,7%), subiendo al 36,9% en el caso de los 15 años y al 54,3% a los 16 años. La prevalencia de intoxicaciones etílicas agudas alcanza niveles superiores al 71,5% en el caso de los jóvenes de 18 años. La frecuencia de intoxicaciones agudas en los últimos 30 días oscila entre el 11,7% de los alumnos de 14 años al 35,5% en los que tienen 18 años.

Durante el año 2021, han realizado el comportamiento de *binge drinking*, en el último mes, el 27,9% de los alumnos. Más de la mitad de los que tomaron alcohol en los últimos 30 días realizaron *binge drinking* en el mismo periodo (52,6%).

Los principales lugares que eligen los estudiantes de 14 a 18 años para el consumo de bebidas alcohólicas son las viviendas particulares de otras personas. El 56,2% reconoce haber tomado alcohol en este tipo de lugares en los últimos 30 días, seguido por los bares o pubs (47,4%) y los espacios públicos abiertos como calles, plazas, parques o playas (46,2%), seguidos del propio domicilio (36,5%) y en discotecas (10,7%).

Dentro de los últimos 30 días, los lugares más habituales para la adquisición de bebidas alcohólicas son los supermercados (56,3%), tiendas de barrio, tiendas de chinos, quioscos o bodegas (53,9%) o los bares o pubs (48,2%). En cuanto como consiguen bebidas alcohólicas, la respuesta más común es que son ellos mismos los que acceden a este tipo de sustancia. Refiriendo que casi el 60% compran/ consiguen directamente el alcohol; mientras que el 47,6% lo hacen a través de otras personas de 18 años o mayores. Los tipos de bebidas con mayor prevalencia son los combinados (26,0%), en ambos sexos, pero mayor en las chicas. Le siguen la cerveza/sidra (22,8%), con un peso ligeramente superior en el caso de los chicos, los licores fuertes (14,5%) y el vino/ champán (8,1%).

En España el patrón de consumo de alcohol en atracón o *binge drinking* se ha solapado a un fenómeno social conocido popularmente como “botellón”. El “botellón” se ha definido como una reunión masiva de jóvenes de entre 16 y 24 años fundamentalmente los fines de semana en espacios abiertos de libre acceso para consumir bebidas alcohólicas (litrona de cerveza, calimocho de vino, licores) que han adquirido previamente en comercios (supermercados o tiendas), para escuchar música y hablar en grupo. El 41,1% de los estudiantes refiere haber hecho “botellón” en los últimos 12 meses. En el tramo de los últimos 30 días, el porcentaje baja al 19,4%. Al margen del periodo analizado, es más frecuente en las chicas y en los jóvenes de mayor edad. Las razones que escogen los estudiantes de secundaria para consumir alcohol es divertirse. Menos frecuente del consumo es porque les gusta la sensación que les deja, así como que les sirve de ayuda cuando están deprimidos.

En contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 (coronavirus 19), se han publicado varios estudios que tratan de analizar el consumo de alcohol en el período de confinamiento valorando posibles cambios en el patrón de consumo, frecuencia, cantidad y severidad. Una revisión sistemática indica que, durante el confinamiento, algunos estudios observaron un incremento en algunos países y segmentos concretos de la población

mientras que otros estudios aportaron un descenso del consumo de alcohol durante el confinamiento [28].

1.1.3 Definiciones, diagnóstico y evaluación del Trastorno depresivo mayor primario y el Trastorno por uso de alcohol

1.1.3.1 Trastorno depresivo mayor primario

Se define la DMP como un síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas que se acompaña, a veces, de trastornos neurovegetativos [29]. Se trata de un trastorno que se caracteriza por una serie de síntomas (emocionales, neurovegetativos y cognitivos principalmente) que conforman un síndrome que causa deterioro de la funcionalidad global, tanto física como mental. Es un proceso multifactorial y complejo cuya probabilidad de desarrollo depende de un amplio grupo de factores de riesgo personales, sociales, cognitivos, familiares y genéticos. Sin embargo, es difícil poder establecer que factores que influyen en el inicio y/o el mantenimiento de la DMP y poder determinar cuáles son los factores riesgo concretos en cada caso ya los propios factores pueden interactuar entre ellos siendo causa o consecuencia.

A continuación se detallan y enumeran los factores de riesgo relacionados con la depresión [30, 31]:

- **Factores personales:** 1) presencia de otras enfermedades crónicas físicas que incrementan el riesgo de depresión como ocurre en paciente con migraña, enfermedades cardíacas o endocrinas; 2) presencia de otras enfermedades mentales, distintas de la DMP, principalmente la ansiedad que pueden influenciar a la aparición o mantenimiento de la DMP; 3) el consumo de tabaco y alcohol; 4) los rasgos de personalidad neuróticos en hombres .
- **Factores sociales:** 1) estado civil soltero, divorciado o viudo; 2) nivel socioeconómico bajo y circunstancias laborales desfavorables; 3) circunstancias estresantes adversas a lo largo de la vida.
- **Factores cognitivos (basados en el modelo cognitivo de depresión de Beck):** esquemas negativos, pensamientos automáticos, distorsiones cognitivas, creencias disfuncionales, reactividad cognitiva hacia los eventos negativos, estilo rumiativo de respuesta y sesgos atencionales [32].

- **Factores familiares y genéticos:** presencia de antecedentes familiares con depresión, principalmente en familiares de primer grado y segundo grado.

Existen dos sistemas de clasificación diagnóstica de las enfermedades mentales: el DSM [33] y el CIE [34] que se basan en la identificación de un número de síntomas depresivos. En esta tesis, nos centraremos en el sistema DSM. Tanto en el DSM-I-TR [35] como en el DSM-5 [33] se define la depresión como un período de, al menos, dos semanas de estado de ánimo deprimido junto con alteraciones de las funciones neurovegetativas, la cognición, ansiedad e ideación suicida entre otros síntomas. Los síntomas deben estar presentes la mayor parte del día y casi todos los días causando deterioro clínicamente significativo en distintas áreas importantes para el funcionamiento del afectado. El episodio depresivo no debe ser atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a otra afección médica. La codificación del DSM-IV-TR es 296.33. La tabla 1 expone los criterios diagnósticos DSM-IV-TR de depresión.

TABLA 1: Criterios DSM-IV-TR para Trastorno Depresión Mayor.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.

(1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.

(2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)

(3) Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución del apetito casi todos los días

(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

(5) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.

(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

(7) Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

(8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

(9) Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

El cuadro depresivo mayor puede dividirse en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial, total o no especificada. La gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en nivel de deterioro funcional. Algunas de las características clínicas generan subtipos del trastorno depresivo mayor primario como la melancólica o la presencia de clínica psicótica. La tabla 2 indica los Especificadores del DSM-5 para la depresión.

TABLA 2: Especificadores del DSM-5 para la depresión.

Patrón enfermedad	Inicio	Severidad	Características clínicas	Estado de remisión
Primer episodio	Temprano	Leve	Características mixtas	Parcial
Recurrente	Tardío	Moderada	Características Ansiosas	Total
Estacional	Periparto	Severa	Atípica Melancólica Psicótica congruente o no congruente con estado de ánimo Catatónica	

En relación a los síntomas se pueden agrupar en:

- Emocionales: tristeza, anhedonia, sentimientos de culpa o inutilidad, ideación autolítica.
- Neurovegetativos: alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnias), alteraciones del apetito (incremento o disminución), fatiga.

- Neurocognitivos: alteración de la atención y concentración, alteración de la psicomotricidad (agitación o retraso psicomotor).

Aunque el DSM ofrece un conjunto de criterios y síntomas a evaluar, la entrevista clínica es el procedimiento esencial en el diagnóstico de la DMP. La depresión puede manifestarse de muchas formas con diferentes combinaciones de síntomas, lo que hace que su detección sea más difícil que su diagnóstico. La introducción de cuestionarios de cribado de rutina, como las “Preguntas de Whooley” [36] a nivel de atención primaria evidencia el aumento en la identificación de casos. Sin embargo, su utilidad ha sido cuestionada ya que es importante que los médicos también evalúen los factores contextuales junto con el funcionamiento global y no se basen únicamente en las puntuaciones de los cuestionarios. La aplicación tan sólo de escalas de cribado sin otras medidas posteriores, no producen una mejora en la evolución de la DMP. [37].

La evaluación de la DMP debe realizarse con un enfoque amplio y no debería basarse únicamente en el recuento de síntomas. Existe un creciente consenso sobre la pertinencia de incorporar escalas y entrevistas clínicas en la práctica clínica como instrumentos de medida de la gravedad de la DMP y de su respuesta al tratamiento [38]. Estas herramientas, sin tener una pretensión diagnóstica, tienen como objetivo la evaluación sintomática del paciente en un marco temporal determinado, permitiendo la gradación de cada ítem y obteniendo una puntuación final. Existen diferentes instrumentos que han demostrado poseer adecuadas propiedades psicométricas para la evaluación de la DMP. Entre los más empleados destacan:

- Escala de Hamilton para la Depresión [39]: existe adaptación y validación al castellano [40]. Es una escala heteroadministrada para monitorizar la evolución de los síntomas depresivos, tanto en la práctica clínica como en la investigación. El marco temporal de la evaluación se corresponde con el momento en el que se aplica, excepto para algunos ítems, como los del sueño, que se refieren a los dos días previos. Proporciona una puntuación global de la gravedad del cuadro depresivo (0-7 no depresión, 8-13 depresión leve, 14-18 depresión moderada, 19-22 depresión grave, >23 depresión muy grave). Se considera que se ha alcanzado la remisión cuando la puntuación es ≤ 7 .

- Inventario de depresión de Beck [41]: su versión original así como sus actualizaciones, BDI-IA y BDI-II, han sido adaptadas y validadas al castellano [42]. Es un instrumento autoadministrado de 21 ítems y en cada uno de ellos la persona tiene que elegir, entre cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se obtiene una puntuación total que varía de 0 a 63 (0-13 mínima, 14-18 leve, 19-27 moderada, >28 grave).
- Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) [43]: Escala validada al castellano [44], heteroadministrada mediante entrevista que consta de 10 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas depresivos. La escala debe ser administrada por un clínico, aunque existen versiones autoadministradas que han demostrado una correlación moderada/buena con la versión heteroadministrada. La puntuación en cada ítem oscila entre 0 y 6 puntos y para asignar la puntuación, el clínico puede utilizar información de fuentes distintas al paciente. La puntuación global se obtiene de la suma de la puntuación asignada en cada uno de los ítems, oscilando entre 0-60. No existen puntos de corte definidos pero los recomendados para establecer depresión leve son a partir de 7, moderada a partir de 20 y grave a partir de 35. La respuesta al tratamiento se define como una disminución igual o mayor al 50% de la puntuación inicial.

Debido a que existen diferentes factores que pueden afectar al desarrollo, curso y gravedad de la DMP, algunas de las áreas a evaluar son [45]:

- Caracterización del episodio: duración, número e intensidad de los síntomas, comorbilidad
- Evaluación psicosocial (apoyo social y relaciones interpersonales)
- Grado de disfunción y/o discapacidad asociados
- Respuesta previa al tratamiento
- Riesgo de suicidio

Como se comentó en el apartado de prevalencia, la valoración del riesgo de suicidio es un aspecto clave debido a que la depresión mayor es uno de los trastornos mentales que más se asocia a la conducta suicida, estimándose que las personas con depresión presentan

un riesgo de suicidio 20 veces mayor que la población general [46]. Tal como se recoge en la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida, en la evaluación del riesgo de suicidio se deberá considerar principalmente [47]:

- Presencia de intentos de suicidio previos
- Abuso de sustancias
- Síntomas específicos como desesperanza, ansiedad, agitación e ideación suicida
- Otros factores de riesgo como comorbilidad, cronicidad, dolor o discapacidad, historia familiar de suicidio, factores sociales y antecedentes de suicidio en el entorno

1.1.3.2 Trastorno por uso de alcohol

Como premisa inicial debe considerarse que cualquier consumo de alcohol por mínimo que sea implica riesgo. La variedad de bebidas alcohólicas, la graduación y contenido de alcohol, los volúmenes y cantidades consumidas aconsejaron intentar definir un estándar para poder utilizar en estudios epidemiológicos y diagnóstico clínico. Inicialmente los consumos se reportaban en gramos al día, posteriormente se estableció la denominada Unidad de Bebida Estándar (UBE) de alcohol. La cantidad de alcohol en una UBE equivale a 10 gramos de alcohol que representa, aproximadamente, el contenido medio de un vaso de vino de 100 mL de 13 grados, 1 vaso de 300 mL de cerveza de 4 grados o 30 mL de licor de 40 grados [48]. El contenido alcohólico en gramos se estima para cada bebida con la fórmula:

$$\text{Cantidad de bebida (ml)} \times \text{grado alcohólico (}^\circ\text{)} \times 0,8 / 100.$$

El último documento de consenso sobre los “Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol” publicado por el Ministerio de Sanidad en 2020 [49], que se redactó por un grupo de expertos revisando la evidencia disponible, contiene varios mensajes y recomendaciones claves dirigidos a profesionales y población general sana mayor de 18 años acerca del consumo de alcohol. Se define como el consumo de bajo riesgo de alcohol al promedio de alcohol a partir del cual se produce un aumento significativo de mortalidad, lo cual no significa que por debajo de ese consumo la mortalidad no esté aumentada. Hay que tener en cuenta que solo se evitan los riesgos no consumiendo alcohol. Considerando las diferencias fisiológicas y la capacidad de metabolizar el alcohol entre varones y mujeres,

el límite de bajo riesgo se sitúa en un máximo de 20 g/día (2 UBE) para hombres y 10 g/día (1 UBE) para mujeres, asumiendo que cualquier consumo por mínimo que sea implica riesgo y que no hay un riesgo cero. Se considera de riesgo además cualquier consumo en el caso de mujeres embarazadas, menores de edad (<18 años) y personas con actividades, enfermedades y tratamientos que desaconsejen su consumo.

Se considera que una persona tiene un consumo de riesgo si cumple alguno de estos criterios:

- >Consumo de 40 g/d (4 UBE/día) o superior en hombres y de 20-25 g/d (2-2,5 UBEs/día) o superior en mujeres.
- Cuestionario AUDIT [50]: tener más de 7 puntos en varones, y más de 5 puntos en mujeres.
- Consumir más de 28 UBE/semana en hombres y más de 17 UBE/semana en mujeres.
- Consumir ≥ 6 UBE por ocasión en hombres y ≥ 4 UBE por ocasión en mujeres.

Los consumos superiores de alcohol en episodios únicos ("atración o *binge drinking*") y/o crónicos se consideran consumos de alcohol de alto riesgo. Los episodios de consumo intensivo de alcohol o atración o *binge drinking*, designan un patrón de consumo de alcohol de alto riesgo que se caracteriza por producir síntomas propios de la intoxicación alcohólica y a medio-largo plazo tolerancia (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2021). En España se definen los episodios de consumo intensivo de alcohol o atración o *binge drinking* al consumo de 60 o más gramos (6 UBE) en varones, y de 40 o más gramos (4 UBE) en mujeres, concentrado en una sesión de consumo (habitualmente 4-6 horas). En 2004, el Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo de los Estados Unidos [51] estableció como "atración-*binge drinking*" el consumo de ≥ 5 UBE en hombres y ≥ 4 en mujeres en un periodo de 2 horas, asociados a una concentración de alcohol en sangre (BAC) de 0,08 g/dL (0,8 g/L) ([51]. Esta definición que no contempla el peso corporal del individuo (pesos extremos, población pediátrica o adolescentes) y limita la duración total del episodio de consumo de alcohol. Concretamente, en menores de edad (<18 años) y dado que no existen estudios experimentales, se ha extrapolado que consumos de alcohol inferiores son suficientes para alcanzar una BAC de 0,8 g/L. Por tanto, se acepta como "atración-*binge drinking*" el consumo de ≥ 3 UBE en niños de 9 a 13 años, mientras que para adolescentes de 14-15 años se ha considerado ≥ 4 UBE y ≥ 5 UBE

entre 16-17 años. En el caso de niñas y adolescentes de sexo femenino se considera “*binge drinking*” el consumo de ≥ 3 UBE en cualquier franja de edad hasta los 17 años.

El consumo perjudicial es un consumo de alcohol que ya afecta a la salud física (p.ej. daño hepático) y/o psíquica (p.ej. cuadros depresivos secundarios a consumos masivos de alcohol) sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos de Trastorno por uso de alcohol. En la práctica se tiende a considerar que un consumo regular por encima de los 60 g/día de alcohol en el hombre, o de los 40 g/día en la mujer, es probable que llegue a provocar las consecuencias adversas características del consumo perjudicial. El consumo en patrones de alto riesgo de forma crónica conduce al consumo perjudicial.

En cuanto al diagnóstico de TUA en el DSM-IV-TR se diferencian dos entidades distintas para el trastorno por dependencia y el abuso de alcohol. A pesar de que el DSM 5 integra ambos trastornos en una sola entidad nombrándolo TUA, término que se ha utilizado de forma mayoritaria en esta tesis, por motivos del diseño del estudio y más concretamente en relación a que la entrevista utilizada en base de los criterios DSM-IV-TR, se ha decidido exponer los criterios DSM-IV-TR. Como se ha comentado anteriormente, en este manuscrito se ha utilizado de forma alternativa TUA y trastorno por dependencia de alcohol.

A continuación, en las tablas 3 y 4, se presentan los criterios DSM-IV-TR para Trastorno por dependencia y Trastorno por abuso de alcohol respectivamente.

TABLA 3: Criterios de Trastorno por dependencia de alcohol DSM-IV TR

Patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por tres (o más) de los siguientes elementos en algún momento en un periodo continuado de 12 meses:

1. Tolerancia. Definida por cualquiera de los elementos siguientes:
 - a. Necesidad de cantidades crecientes de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
 - b. El efecto de la misma cantidad de alcohol disminuye claramente con su uso continuado

2. Abstinencia. Definida por cualquiera de los elementos siguientes:
 - a. Síndrome de abstinencia característico del alcohol
 - b. Se toma alcohol (o una parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia
3. El alcohol se toma con frecuencia en cantidades mayores y durante periodos de tiempo más largos de lo que se pretendía inicialmente.
4. Deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de alcohol.
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención o el consumo de alcohol, o la recuperación de sus efectos.
6. Se continúa consumiendo a pesar de tener conciencia de los problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes causados o exacerbados por el consumo de alcohol.

En el trastorno por dependencia de alcohol se debe especificar si presenta dependencia fisiológica o no, según si cumple los criterios de tolerancia y abstinencia. Por otro lado, se debe especificar el grado de remisión (parcial o total y temprana o sostenida) .

TABLA 4: Criterios de Trastorno por abuso de alcohol DSM-IV TR

- A.** Patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativo, expresado por uno (o más) de los siguientes elementos en un periodo de 12 meses:
 1. Consumo recurrente de alcohol, que da lugar a incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o la casa.
 2. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso.
 3. Problemas legales repetidos relacionados con el alcohol.
 4. Consumo continuado de alcohol a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o continuos causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.
- B.** Los síntomas no han cumplido nunca los criterios para el Trastorno por Dependencia de Alcohol.

El DSM-IV-TR también permite diagnosticar la abstinencia de alcohol según una serie de criterios. La tabla 5 recoge los criterios DSM-IV TR para síndrome de abstinencia de alcohol.

TABLA 5: Criterios diagnósticos de Trastorno por abstinencia de alcohol. DSM-IV TR

- A.** Interrupción (o disminución) del consumo de alcohol después de su consumo prolongado y en grandes cantidades.
- B.** Dos o más de los siguientes síntomas desarrollados horas o días después de cumplirse el Criterio A:
1. hiperactividad autonómica (p. ej., sudoración o más de 100 pulsaciones)
 2. temblor distal de las manos
 3. insomnio
 4. náuseas o vómitos
 5. alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, o ilusiones
 6. agitación psicomotora
 7. ansiedad
 8. crisis comiciales de gran mal (crisis epilépticas)
- C.** Los síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro de la actividad social laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del sujeto.
- D.** Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.
- Especificar si: con alteraciones perceptivas

El TUA resulta de una combinación de factores personales, sociales y biológicos. Hay una serie de factores de riesgo que influyen en el desarrollo del trastorno. El consumo de alcohol en la adolescencia, el bajo control parental junto con el escaso apoyo familiar, los trastornos de conducta y afectivos en la infancia, la impulsividad y el escaso autocontrol así como las expectativas positivas al consumir alcohol son algunos de los factores de riesgo de poder desarrollar un TUA [52, 53]. Tener antecedentes de familiares de TUA y en especial familiares de primer grado con edades tempranas de inicio del consumo se han visto como factores de riesgo relevantes en el TUA [54]. Por último, algunos elementos culturales pueden resultar factores de riesgo para el desarrollo del TUA (alcohol a bajo precio, aprobación del consumo social en el día a día y del estado de intoxicación, o la publicidad de alcohol) [55].

Es necesario explorar de forma rutinaria el consumo de alcohol en los pacientes que acuden a consultas en centros de atención comunitarios y hospitalarios. La mejor forma de realizar esa exploración de forma eficaz es el uso de cuestionarios validados. Existen varios cuestionarios de cribaje pero el más usado en nuestro medio es el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [56], validado al castellano [50]. Se trata de un cuestionario autoadministrado que consta de 10 preguntas centrado en el último año considerándose un buen instrumento para detectar problemas leves y moderados relacionados con el alcohol. Tiene una versión reducida, AUDIT C, compuesta por 3 preguntas sobre el consumo que ha obteniendo resultados similares a la hora de detectar bebedores de riesgo que acuden a atención primaria [27]. Por otro lado, el CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment scale for Alcohol) [57] permite evaluar la gravedad del síndrome de abstinencia de alcohol y determinar el tipo de tratamiento, ambulatorio u hospitalizado, los fármacos y las dosis conviene utilizar para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

El consumo excesivo de alcohol se ha relacionado y puede causar o exacerbar hasta 60 enfermedades diversas, físicas y mentales, además de ser un factor relevantes en incidentes de violencia familiar y de género, accidentes laborales y accidentes de tráfico. El riesgo para estos trastornos incrementa de forma proporcional a la intensidad del consumo con diferentes riesgos según la edad, el género y la vulnerabilidad individual [58]. No existe una dosis umbral de consumo. El consumo excesivo de alcohol deriva en mayor número de consultas médicas e intervenciones de urgencia [59]. El consumo de alcohol se ha asociado al 4% de la carga global de enfermedad causado más muertes prematuras en pacientes jóvenes que el tabaco [60]. En algunas personas estas las comorbilidades pueden remitir al suspender o reducir el consumo de alcohol, pero muchos experimentan consecuencias a largo plazo del abuso de alcohol que pueden acortar significativamente su vida.

En las siguientes dos tablas se presentan las consecuencias físicas (Tabla 6) y mentales/neuropsiquiátricas (Tabla 7) del consumo de alcohol.

TABLA 6: Consecuencias físicas del consumo excesivo de alcohol

Enfermedades físicas	
Cardiovasculares	Accidente cerebral vascular Arritmias (fibrilación auricular) Cardiomiopatía Hipertensión Muerte súbita
Cutáneas	Eczema Psoriasis
Digestivas	Alteraciones gástricas (gastritis, úlceras pépticas) Alteraciones hepáticas (esteatosis hepáticas, cirrosis alcohólica) Malabsorción intestinal Síndrome Mallory-Weiss Pancreatitis (aguda, crónica)
Endocrinas	Alteraciones ciclo reproductivo femenino Hipogonadismo masculino Pseudo-Cushing Síndrome metabólico
Hematológicas	Anemia macrocítica Ferropenia Neutropenia Trombocitopenia
Metabólicas	Cetoacidosis Hiperglicemia Hipoglicemia
Musculoesqueléticas	Gota Osteoporosis
Neoplasias	Boca Colon Estómago Esófago Hígado Laringe Mama Recto
Neurológicas	Alteraciones cerebelosas Ambliopía Crisis comiciales Encefalopatía alcohólica Neuropatía periférica
Respiratorias	Neumonía Tuberculosis
Traumatismos	Accidentes Traumatismos

TABLA 7: Consecuencias neuropsiquiátricas del consumo excesivo de alcohol**Trastornos Neuropsiquiátricos****Trastornos Cognitivos**

- Amnesia (episódica o persistente (Síndrome Korsakoff))
- Deterioro Cognitivo
- Demencia (Alcohólica o por déficit de vitaminas)

Trastornos del Comportamiento**Trastornos del nivel de Consciencia**

- Delirium Tremens
- Síndrome Wernicke

Trastorno Psicóticos

- Alucinosis (alcohólicas, transitorias)
- Celotipia
- Intoxicación con síntomas psicóticos

Por último, el efecto del alcohol durante el embarazo puede producir abortos, prematuridad, bajo peso del recién nacido y un cuadro de alteraciones cognitivas y conductuales en el recién nacido, presentes desde el nacimiento, conocidas como síndrome alcohólico-fetal. No existe una cantidad segura de consumo en el embarazo [61]

1.1.4 Etiopatogenia del Trastorno depresivo mayor primario y el Trastorno por uso de alcohol

1.1.4.1 Trastorno depresivo mayor primario

Teniendo en cuenta la complejidad de la DMP, es difícil poder explicar sus bases neurológicas con tan sólo un único modelo o mecanismo.

La investigación empleando modelos animales ha sido de gran utilidad para comprender la fisiopatología de la DMP, sin embargo, hay que ser cautelosos ya que la traslación de la ciencia básica a la práctica clínica es compleja.

Por otro lado, como se ha descrito en el apartado de factores de riesgo, los eventos psicosociales pueden contribuir en los distintos momentos de la enfermedad depresiva y por este motivo para poder entender las bases de la DMP tendría mayor solidez abordar tanto los aspectos psicosociales como biológicos por la implicación que ambos pueden tener en la depresión.

En este apartado, se expondrán los principales sistemas neurobiológicos implicados en la depresión.

- a) **Hipótesis monoaminérgica:** A raíz de evidenciarse que el tratamiento con el antihipertensivo reserpina era capaz de detonar una depresión debido a su capacidad de reducir la concentración de monoaminas, se empezó a investigar esta hipótesis. Existe extensa literatura que relaciona el poder de los antidepresivos con su capacidad para poder incrementar las concentraciones de monoaminas sinápticas, por distintos mecanismo de acción [62]. A pesar de todo, este modelo no permite explicar la heterogeneidad de la presentación clínica en la depresión ni tampoco el porqué de la respuesta/no respuesta farmacológica de un tipo u otro de antidepresivos, incluso en un mismo paciente.
- b) **Cambios en eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA):** En múltiples estudios se han descrito una función anormal del eje HPA en pacientes diagnosticados de depresión que presentan concentraciones incrementadas de cortisol [63, 64] y de hormona adrenocorticotropa [64]. Este fenómeno se explica porque el estrés incrementa la secreción del cortisol junto con una disfunción del *feedback* negativo del receptor de los glucocorticoides. Sin embargo, el uso de fármacos antagonista de los receptores glucocorticoides no se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la DMP.
- c) **Hipótesis de la inflamación:** La hipótesis inflamatoria sugiere que existe una desregulación en la homeóstasis entre señales proinflamatorias y antiinflamatorias que provoca cambios en el estado de ánimo a través de la síntesis y regulación de neurotransmisores en el sistema nervioso [65]. Múltiples estudios demuestran la presencia de un estado alterado proinflamatorio en la depresión [66–69] que concuerda con la evidencia de mayor probabilidad de aparición de depresión en sujetos con enfermedades infecciosas y autoinmunes y en pacientes tratados con fármacos como el interferón gamma o la interleucina-2.

- d)** Cambios en neurogénesis y neuroplasticidad: El cerebro adulto es capaz de producir procesos de neurogénesis y neuroplasticidad mediante proteínas reguladoras como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Las alteraciones del eje HPA y la inflamación producidas por el estrés pueden modificar la capacidad de crecimiento y adaptación neuronal (neuroplasticidad) [70]. Tanto en estudios con animales como en pacientes con depresión, se ha detectado una disminución del BDNF. Cabe destacar, que la disminución de BDNF puede restablecerse tanto con el tratamiento farmacológico como psicoterapéutico [71].
- e)** Cambios estructurales en el cerebro: Las técnicas de neuroimagen permiten el estudio de los cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Se ha evidenciado una reducción significativa del tamaño del hipocampo en pacientes deprimidos sin tratamiento comparado con controles sanos [72] e incluso se ha relacionado una mayor reducción del volumen del hipocampo con la duración de los episodios depresivos sin tratamiento [73, 74]. Por otro lado, esta reducción del hipocampo se puede revertir al instaurar tratamiento con fármacos antidepresivos [75, 76]. En estudios de neuroimagen funcional se ha evidenciado un incremento de la actividad y conectividad de la amígdala, el cíngulo anterior subgenual y una disminución de la actividad de la ínsula y el córtex prefrontal dorsolateral [77, 78]. A pesar de estos hallazgos, los estudios en este campo tienen una baja replicabilidad debido a la variabilidad y la heterogeneidad de la clínica en la depresión.

Como se expuso al inicio del apartado, existe numerosa evidencia científica que relaciona eventos estresantes en la infancia y en la edad adulta con la aparición de depresión. En la edad adulta los eventos estresantes más relevantes son: padecer una enfermedad crónica, dificultades económicas, pérdida del empleo, separación, duelo y ser objeto de violencia. En el caso de la población infantil, el maltrato bien por abuso o negligencia parece estar asociado con una mayor vulnerabilidad para desarrollar depresión durante la edad adulta y se han detectado alteraciones del eje HPA [79], principalmente por mecanismos de metilación en los genes de los receptores de los glucocorticoides. Se concluye que cierta predisposición o vulnerabilidad biológica intervendría y explicaría la variabilidad entre sujetos que padecen situaciones estresantes a largo de su vida. Los estudios señalan la relación entre la epigenética y la interacción entre gen-ambiente evidenciando que el

trauma, sobre todo en la infancia, puede incrementar el riesgo de depresión, la severidad de la misma y la tendencia a la cronicidad [80].

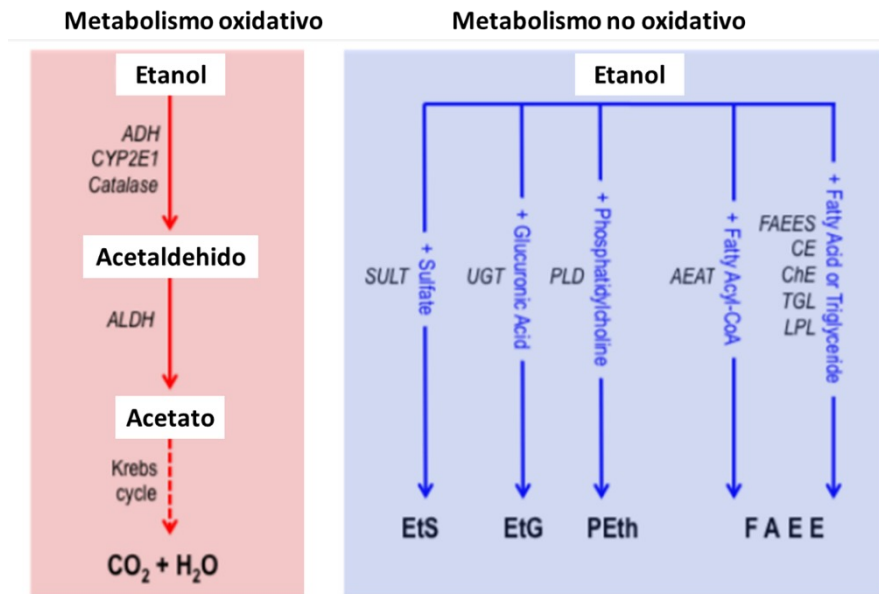
1.1.4.2 Trastorno por uso de alcohol

El alcohol (alcohol etílico, etanol) se presenta como un líquido incoloro e inflamable con una temperatura de ebullición de 78,4 °C. Es el principal tipo de alcohol presente en las bebidas alcohólicas (entre un 3% en algunas cervezas hasta un 70% o más en algunos destilados). El alcohol farmacéutico para usos médicos oscila entre un 70-96%. Es miscible en agua en cualquier proporción. Su fórmula química desarrollada es $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) con un peso molecular de 46,07 g/mol.

El alcohol administrado por vía oral se absorbe mayoritariamente en intestino delgado y en menor proporción en el estómago. Al ser una molécula muy hidrosoluble se distribuye por toda el agua corporal, siendo su volumen aparente de distribución de 0,5-0,65 L/kg de peso corporal. Debido al metabolismo de primer paso por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) gástrica y hepática, la ingestión oral de etanol produce concentraciones más bajas que las que se obtendrían si se administrase la misma dosis por vía intravenosa. La tasa de metabolismo gástrico del etanol es menor en las mujeres que en los hombres, así dosis similares de alcohol producen mayores concentraciones en mujeres que en hombres.

El alcohol se metaboliza esencialmente por oxidación hepática en un 92-95% (Figura 1). La mayor parte del alcohol se metaboliza en acetaldehído mediante tres enzimas: la alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema oxidativo microsomal del etanol o MEOS (citocromo P-450 isoenzima 2E1, CYP2E1) y el sistema catalasa-peroxidasa. En personas no alcohólicas el 90-95% de la oxidación del alcohol se produce mediante la ADH. La dotación enzimática de ADH es limitada, de modo que existe una capacidad fija para metabolizar alcohol (120 mg/kg/h). Cuando se supera esta cantidad el sistema se satura y el alcohol se acumula. Ello define la farmacocinética mixta del alcohol (Michaelis-Menten), siendo lineal a dosis/concentraciones bajas (cinética de orden 1, menos de 10 mg%) y no lineal a dosis/concentraciones altas. (cinética de orden 0, más de 10 mg%).

FIGURA 1: Metabolismo del alcohol oxidativo y no oxidativo (basada en la figura de J. Dinis-Oliveira 2016) [81].



ADH: alcohol deshidrogenasa; ALDH2: aldehído deshidrogenasa; EtS: Etilsulfato ; EtG: Etilglucurónico; PEth: fosfatidiletanol; FAEE: Esteres etílicos de los ácidos grasos.

El sistema microsomal de oxidación de etanol puede verse alterado por el consumo de etanol agudo o crónico. La competencia entre etanol y otros fármacos (p. ej., fenitoína y warfarina) que son metabolizados por CYP2E1 se observa después del consumo agudo de etanol. El CYP2E1 también es inducido por el consumo crónico de etanol, lo que resulta en un aumento de la depuración de sus sustratos. Estos fenómenos explican las interacciones farmacocinéticas del alcohol y algunos medicamentos. A su vez el acetaldehído se transforma en ácido acético mediante la aldehído-deshidrogenasa (ALDH) en un 75% y un 25% mediante la aldehído-oxidasa. Esta enzima ALDH presenta un polimorfismo genético por lo que hay individuos con una baja o nula actividad metabólica que conduce a concentraciones mayores de acetaldehído y efectos indeseados. También se producen estas reacciones adversas si se consume etanol con inhibidores de ALDH, como el disulfiram o la cianamida cálcica, en este caso se la denomina “reacción de tipo disulfiram o AntabúsR”.

Una pequeña parte del alcohol (~5%) puede ser eliminado inalterado por vías accesorias como son el riñón (orina), la piel (sudor) y el pulmón (respiración), o bien seguir un

metabolismo no oxidativo (<2%). Esta cantidad mínima de alcohol permite determinar indirectamente la alcoholemia tras el consumo agudo de alcohol, especialmente en aliento mediante etilómetros [82–86].

La detección de alcohol en sangre, saliva, orina o aliento no es útil para identificar a los pacientes abstinentes ya que, incluso tras la ingesta de altas dosis, el alcohol se elimina rápidamente del cuerpo (0,1-0,25 g/1/h) y en pocas horas resulta indetectable [87].

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central y hasta la fecha no se ha podido definir de forma exacta su mecanismo de acción. El alcohol atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene efecto sobre un amplio número de sistemas de neurotransmisores implicados en la motivación, las emociones y la cognición. Por otro lado, como ocurre en todas patologías adictivas, el alcohol produce efectos reforzadores positivos, mediante la activación del circuito de la recompensa cerebral, que incluye determinadas estructuras del sistema límbico (sistema amígdala-accumbens e hipocampo). El circuito de recompensa depende en gran parte de la activación de las neuronas dopaminérgicas en el estriado ventral del núcleo accumbens. Diversos estudios han demostrado que las sustancias de abuso producen un incremento de dopamina en el núcleo accumbens que resulta crucial en el aprendizaje de efectos de recompensa o refuerzo positivo [84]. El alcohol favorece la apertura del canal de cloro asociado al receptor ionotrópico GABA-A, provocando una hiperpolarización de las neuronas. Aunque el sitio de acción dentro del complejo receptor GABA-A es distinto al de otros hipnosedantes, en general todas estas sustancias presentan efectos parecidos y tienden a potenciarse o sustituirse unas a otras en alguna medida. Otra de las principales acciones farmacológicas del alcohol consiste en la inhibición de la apertura del canal asociado al receptor NMDA del glutamato, lo que se traduce en una disminución de la permeabilidad al calcio y, por lo tanto, de la despolarización neuronal.

La administración aguda de alcohol produce un efecto de facilitación de la actividad inhibitoria del GABA, de la glicina, de la serotonina y acetilcolina nicotínica además de producir una reducción de la actividad excitatoria glutamatérgica, de la noradrenalina y de los canales de calcio activados por voltaje. Por este motivo, el consumo agudo de alcohol provoca un enlentecimiento del SNC, que en grandes cantidades puede producir

consecuencias mortales. También se produce un incremento de forma indirecta de la liberación de dopamina, opioides endógenos y de la actividad endocannabinoide endógena [88, 89].

El consumo agudo de alcohol provoca una gran variedad de efectos agudos hasta la intoxicación alcohólica, que dependen básicamente del tipo de bebida alcohólica (grados de alcohol) y el volumen de alcohol, es decir, la dosis de alcohol, el patrón de consumo y la tolerancia farmacológica de cada individuo, así como otros factores tales como el género, polimorfismos genéticos entre otras condiciones externas (hepatopatía, consumo de tabaco u otras drogas, medicación concomitante entre otros) [82–86]. Inicialmente tras el consumo agudo de alcohol predominan efectos de tipo estimulante y después aparecen efectos sedantes denominados en su conjunto efectos bifásicos. La sintomatología asociada al consumo de alcohol se puede predecir en función de la concentración de alcohol en sangre (blood alcohol concentration-BAC) o alcoholemia. De esta manera, una BAC <0,3 g/L usualmente produce desinhibición y euforia leve mientras que valores entre 0,3-1g/L definen una intoxicación alcohólica o “borrachera”. La intoxicación alcohólica leve (0,3-0,5 g/L) se caracteriza típicamente por logorrea, locuacidad, inyección conjuntival, euforia, afectación leve del rendimiento psicomotor. En la intoxicación alcohólica moderada (0,5-1 g/L) predomina un deterioro moderado del rendimiento psicomotor mientras que BAC superiores, entre 1-2 g/L, corresponden a una intoxicación alcohólica intensa que se manifiesta con sedación, ataxia, disartria, diplopía, nistagmus, deterioro mental y físico, agresividad, excesiva euforia, taquicardia, taquipnea, trastornos vasomotores, náuseas, vómitos, deterioro grave del rendimiento psicomotor. En la intoxicación grave (2-3 g/L) se presenta ataxia, sedación, confusión, vértigo, diplopía, náuseas y vómitos. También se produce un deterioro muy grave del rendimiento psicomotor. A concentraciones entre 3-5 g/L, aparece coma, con arreflexia, pérdida de conciencia, relajación de esfínteres, disminución de sensibilidad o anestesia, baja o no respuesta a estímulos. Además, aparecen otros signos como hipotermia, hipoglucemia, midriasis bilateral poco reactiva, bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria. Si se superan los 500 mg/dl de alcohol en sangre, el/la paciente presenta estupor, coma acidótico o hipoglucémico, insuficiencia respiratoria por depresión bulbar, parada cardíaca y la muerte en muchos casos [82–86].

Por la contra, la administración crónica de alcohol produce una serie de cambios neuroadaptativos compensatorio en los sistemas de neurotransmisores que resultan en cambios en la conformación de los receptores GABA, principalmente del GABA-A, y como consecuencia se da una hipofunción gabérgica. Este estado produce una hiperexcitabilidad cerebral que se traduce en una hiperfunción glutaminérgica, noradrenérgica y un estado de hipodopaminergia prefrontal [90]. La hipoactividad gabérgica y la hiperactividad glutamatérgica se relaciona clínicamente con los fenómenos de tolerancia y abstinencia respectivamente [91]. Por otro lado, las adaptaciones moleculares en el circuito de recompensa disminuyen la sensibilidad a los efectos de recompensa, favoreciendo la tolerancia, y deterioran las vías de recompensa produciendo síntomas de abstinencia al discontinuar el consumo [92]. Estos procesos que resultan de una hiperexcitación cerebral tienen un papel clave en el *craving*, la falta de autocontrol y la inhibición de respuesta en las conductas de búsqueda y consumo, produciendo un incremento de vulnerabilidad al consumo.

Las neuronas GABA producen un control inhibitorio sobre las neurona dopaminérgicas y pueden ser activas por las neuronas glutamatérgicas o frenadas por la neurotransmisión opioide [93]. Varias líneas de evidencia indican que el alcohol interfiere con los mecanismos opioides endógenos que están estrechamente relacionados con la transmisión de dopamina en la vía mesolímbica. La relación entre estos sistemas se explica que tratamiento con fármacos que actúan sobre los receptores GABA presenten efectos positivos sobre síntomas de abstinencia de alcohol y antagonistas de los opioides producen reducción del consumo de alcohol.

Como se ha explicado anteriormente, el consumo de riesgo y de alto riesgo, conllevan importantes problemas de salud y se han asociado con enfermedades orgánicas. Además, el alcohol es una sustancia con capacidad para inducir adicción así como otros trastornos mentales comórbidos [48].

1.1.5 Biomarcadores del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol

1.1.5.1 Trastorno depresivo mayor primario

Un biomarcador es aquella característica biológica, bioquímica, antropométrica o fisiológica cuantificable que sirve para describir, diagnosticar o pronosticar procesos fisiológicos

normales o patológicos [94]. En el campo de la DMP, se han investigado múltiples biomarcadores bioquímicos con el fin de poder ayudar a predecir el curso de la enfermedad o la respuesta terapéutica. A pesar de ello, en el momento actual, no se ha logrado obtener un biomarcador con suficiente evidencia para poder tomar decisiones en la práctica clínica. En los últimos años, se están estudiando la alteración del patrón de sueño [95] y de las funciones cognitivas [96] como biomarcadores por su frecuente alteración en la depresión. A continuación, se exponen, a grandes rasgos, los biomarcadores bioquímicos más ampliamente estudiados.

a) Biomarcadores de inflamación: Los dos biomarcadores más estudiados son:

- * Proteína C reactiva (PCR): Varios metaanálisis han detectado un incremento significativo de la PCR en pacientes con depresión [69, 97, 98] en comparación con sujetos sanos y también existen estudios donde evidencian un incremento de PCR en pacientes con mayor riesgo de ideación suicida [99].
- * Citoquinas: Varios estudios y metaanálisis señalan que la interleucina-6 (IL-6) [69,97,98], la interleucina-1 (IL-1) [97, 98] y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) [98] se encuentran elevados en pacientes con depresión cuando se comparan con controles sanos.

No obstante, tanto la PCR como las citoquinas pueden verse alteradas en otros procesos de enfermedad física y mental.

b) Biomarcadores de estrés oxidativo: La evidencia acumulada demuestra la existencia de estrés oxidativo en la depresión por lo que los productos derivados del estrés oxidativo podrían usarse como biomarcadores. Existen estudios en pacientes deprimidos donde encuentran un incremento del sistema de defensa antioxidante [100], incremento del malondialdehído [101–103] y de la 8-Hidroxi- 2-Deoxiguanosina [104, 105]. A pesar de todo, no se ha encontrado un biomarcador específico y exclusivo para la depresión [106], ya que el aumento del estrés oxidativo se ha descrito en otros trastornos psiquiátricos [106, 107].

c) Biomarcadores de la síntesis de triptófano: Se ha investigado que la depresión estaría asociada a una alteración de la síntesis de triptófano. En esta línea, los estudios en pacientes deprimidos evidencian un menor cantidad de triptófano junto con un

incremento de la actividad de las enzimas que degradan el triptófano (indolamina 2,3-dioxigenasa) y de sus metabolitos resultantes (kinurenina, ácido kinurénico) [98, 105, 108–110]

- d) Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): Se han detectado concentraciones reducidas de BDNF en suero [111, 112] y en plasma [113, 114] en pacientes deprimidos. La concentraciones de BDNF retornan a la normalidad con el uso de tratamientos anti-depresivos [112, 114]. Este biomarcador podría ser útil para el diagnóstico de depresión.
- e) Biomarcadores de eje HPA: Múltiples estudios han descrito una función anormal del eje HPA en pacientes diagnosticados de depresión con niveles incrementados de cortisol [63, 64] y de hormona adrenocorticotropa [64].
- f) Vitamina D: El déficit en la vitamina D se ha asociado a un estado proinflamatorio [115] con el que podría estar relacionado con la depresión. Varios estudios concluyen que en pacientes depresivos se podría encontrar un déficit de vitamina D [116] mostrando un cuadro de mayor gravedad cuanto menor es la concentración de vitamina D [117]. Podría ser un biomarcador útil en la práctica clínica por la facilidad de obtención y análisis, aunque hay muchas patologías relacionadas con alteración de la concentración de vitamina D.
- g) Biomarcadores tiroideos: Las alteraciones en la función tiroidea pueden afectar significativamente el estado mental, incluidas las emociones y la cognición. Tanto el exceso como la insuficiencia de hormonas tiroideas pueden causar anomalías en el estado de ánimo, incluida la depresión, que generalmente es reversible con un tratamiento adecuado de la alteración de la tiroides. Por otro lado, la depresión puede ir acompañada de una sutil disfunción tiroidea [118]. El estudio del eje hipotaálomo-pituitario-tiroidal, que incluye una serie de hormonas como la TSH, puede ser de utilidad por su fácil obtención, sin embargo su alteración puede no estar relacionada directamente con la depresión.

1.1.5.2 Trastorno por uso de alcohol

El uso de biomarcadores de alcohol ayuda a cuantificar el consumo de alcohol permitiendo identificar a los sujetos con riesgo adicción al alcohol o susceptibles de presentar

síntomas de abstinencia a la sustancia. También son útiles para evaluar la eficacia de los tratamientos. Los biomarcadores de alcohol difieren según si detectan las moléculas derivadas del alcohol (directo) u otros parámetros metabólicos que se alteran de forma indirecta con el consumo de alcohol. La matriz biológica donde se determina la mayoría de los biomarcadores es la sangre (plasma o suero) aunque algunos marcadores directos de metabolismo no oxidativo del alcohol pueden analizarse otras matrices biológicas como el pelo (cabello). La tabla 8 muestra los biomarcadores directos e indirectos del alcohol. Para efectos de esta tesis, se explican de forma más detallada los biomarcadores indirectos.

TABLA 8: Biomarcadores directos e indirectos del alcohol

Biomarcadores del alcohol	
Biomarcadores directos	Alcohol-etanol
	Esteres etílicos de los ácidos grasos
	Etilglucurónido
	Etilsulfato
Biomarcadores indirectos	Enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT)
	Volumen corpuscular medio
	Transferrina deficiente de carbohidratos
	Lípidos plasmáticos (triglicéridos y colesterol)

Aunque la mayoría de los biomarcadores indirectos son parámetros de fácil identificación en análisis de laboratorio estándar, la obtención de un resultado alterado en las pruebas, generalmente se asocia a un consumo crónico de alcohol. Además, estas pruebas tienen limitada especificidad debido a que pueden afectarse por patologías no relacionadas con el consumo crónico de alcohol y/o con el consumo de medicamentos. Los biomarcadores indirectos son:

a) Enzimas hepáticas: Transaminasas y Gamma-glutamilttransferasa (GGT):

La Aspartato-aminotransferasa (AST) o Glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) y la Alanina-aminotransferasa (ALT) o glutamato piruvato transaminasa (GPT) son las enzimas más frecuentes que señalan un daño hepático por lisis celular. La ALT se encuentra sólo en los hepatocitos mientras que la AST está presente en muchos otros tejidos diferentes, pero predomina en el hígado y en el músculo esquelético. En consecuencia, las elevaciones de AST no son necesariamente específicas del hígado. El cociente entre AST

y ALT indica daño hepático y la posible causa por consumo de alcohol. Una relación de AST/ALT superior a 1.5 sugiere que el daño hepático se debe al alcohol y no a otras causas [119]. Las transaminasas no son tan sensibles o específicas para el consumo excesivo de alcohol como la GGT. La GGT es una enzima microsómica hepática que puede aumentar debido a la liberación de las células hepáticas dañadas por el alcohol, las sustancias hepatotóxicas, la isquemia, las hepatitis virales y medicamentos como los barbitúricos y la fenitoína, entre otras causas, que pueden generar falsos positivos. El valor clínico de la GGT como prueba de cribado, es debido a que los niveles de GGT están relacionados con el estado de estrés oxidativo, que es el mecanismo clave por el cual el uso de etanol promueve lesiones en los tejidos. La GGT es la que más tarda en recuperarse después de dejar de consumir alcohol (de 2 a 3 semanas). La sensibilidad general de la GGT es moderada para la detección de uso intensivo de etanol [120].

b) Volumen corpuscular medio (VCM)

El VCM es un parámetro hematológico de rutina del tamaño de los glóbulos rojos. El VCM medio es más alto en los bebedores crónicos y parece haber una correlación positiva entre el grado de consumo de alcohol y el tamaño de los glóbulos rojos [121]. El VCM disminuye lentamente tras 2-4 meses tras la abstinencia hasta alcanzar los valores de referencia e incrementa de nuevo con el reinicio del consumo. El VCM puede elevarse por varias patologías como deficiencia de folato, hipotiroidismo y anemia hemolítica.

c) Transferrina deficiente de carbohidratos (CDT)

La transferrina es una glicoproteína sintetizada en el hígado que funciona como proteína transportadora de hierro. La transferrina tiene diferentes isoformas, la CDT se refiere a isoformas que son deficientes en ácido siálico. La CDT suele ser definida como las isoformas disialo, monosialo y asialo de la transferrina, siendo estas 2 últimas las que se relacionan con el consumo de etanol. Este metabolito puede ser utilizado en la valoración del consumo crónico de alcohol. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad moderadas y es un marcador a largo plazo de consumo de alcohol [122]. Es especialmente útil como marcador de abstinencia porque tiene una vida media relativamente corta (1,5 semanas) y vuelve a los niveles de referencia de 2 a 5 semanas después de cesar el consumo de alcohol [123] [124]. Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada pueden tener valores altos de CDT en ausencia de ingesta de alcohol.

d) Lípidos plasmáticos: Triglicéridos y Colesterol

Es conocido que un consumo excesivo de alcohol puede alterar el metabolismo y el transporte lipídico del organismo. Múltiples estudios poblacionales confirman que el consumo de alcohol está asociado con un aumento de los triglicéridos plasmáticos. El consumo de alcohol se asocia linealmente con los triglicéridos plasmáticos, mostrando las concentraciones más altas en aquellos individuos con el mayor consumo de alcohol [125]. Si bien los triglicéridos no son buenos marcadores porque esta anomalía se puede ser causada por otras alteraciones posiblemente de carácter patológico. El colesterol HDL también se incrementa con el consumo continuado de alcohol, volviendo a niveles normales tras dos semanas de abstinencia [126]. La sensibilidad y especificidad del colesterol como marcador es baja debido a la variabilidad individual y a que está influido por muchas causas como factores genéticos, la dieta y el ejercicio físico.

1.1.6 Genética del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol

1.1.6.1 Trastorno depresivo mayor primario

Los estudios estiman que la heredabilidad de la DMP en gemelos representa alrededor del 37% [127]. Las depresiones de inicio temprano, recurrentes, con síntomas de ansiedad, de mayor gravedad y de inicio en el periparto, parecen ser más hereditarias [128]. La evidencia sostiene que la depresión presenta un patrón hereditario, sin embargo, persiste la dificultad para poder determinar las variantes genéticas específicas implicadas. En los últimos años se han incrementado los estudios GWAS con muestras de mayor tamaño, pero hay varias razones por las que es de especial dificultad poder obtener resultados robustos y replicables. La genética en depresión supone un reto debido a que se trata de un trastorno poligénico con múltiples variantes que de forma individual producen un escaso tamaño del efecto, presenta una prevalencia elevada al largo de la vida, con un patrón de heredabilidad menor a otros trastornos psiquiátricos y con una enorme heterogenicidad de la sintomatología. Se ha determinado que para poder lograr resultados significativos se necesitan muestras de más de 75.000 sujetos. Por este motivo, en los últimos años los GWAS han combinado datos para incrementar la potencia estadística de los mismos. Por otro lado, la mayoría de los estudios se han realizado en población europea y algunos de los resultados no se replican con distintas poblaciones.

Los primeros GWAS de inicios del año 2000 encontraron resultados que sugerían que el gen PCLO [129] podría relacionarse con el riesgo de depresión, resultado replicado en estudios posteriores [130–132]. En 2011, un GWAS reportó que el SLC6A15 era un locus significativo [133], a pesar que este locus no mantenía resultados significativos en estudios posteriores [131, 132]. En el estudio CONVERGE en población asiática, se detectaron dos locus significativos, uno cerca del gen SRT1 y otro en el gen LHPP, resultados replicados posteriormente [134] pero sin significación en población europea [131, 132]. En los últimos años los estudios han obtenido un incremento significativo del número de locus implicadas en la depresión, en el estudio de 23andMe se identificaron 15 locus [135]. En estudios posteriores del Psychiatric Genomics Consortium se describieron 44 locus asociados a depresión [132] y en estudios de combinación de datos entre distintos GWAS se detectan 102 variantes significativas, 87 de las cuales fueron replicadas [131]. En el GWAS más reciente de 2020, obtiene 178 variantes de riesgo [136]. De todos los resultados, NEGR1 (neuronal growth regulatory 1) y OLFM4 (olfactomedina 4) son los dos locus con evidencia más robusta asociados a depresión. El primero está relacionado en el crecimiento neuronal, funciones sinápticas y de plasticidad mientras el segundo está relacionado con procesos de inflamación, inmunidad innata y cáncer. En estudios valorando no tan sólo variantes sino también el efecto de varias variantes dentro de un gen para determinar patrones genéticos de depresión se ha detectado que el regulador del splicing RBFOX1 puede tener un papel relevante en la etiología de la DMP. Por último, para intentar establecer mayor homogeneidad en el fenotipo de los pacientes con depresión, y basándose en un modelo en que se valora la depresión como un “continuum” entre síntomas depresivos-depresión se han obtenido resultados para variantes del gen DCC con funciones de codificación de la adhesión neuronal (rs62100776). Aunque se han identificado un gran número de locus implicados en depresión, la varianza explicada por la puntuación de riesgo poligénico (PRS) en depresión es muy bajo comparado con otras enfermedades psiquiátricas (Nagelkerke’s pseudo-R² de 1.5-3.2% en depresión comparado con 7.7% en esquizofrenia [131, 137]

Como se ha comentado con anterioridad, los factores ambientales juegan un papel crucial en la etiología de la DMP. Por este motivo en esta área se ha multiplicado los estudios de interacción gen-ambiente en depresión. Los estudios de genes candidatos en esta línea no han obtenido resultados significativos [138, 139]. Estudios GWAS presentan resultados

contradictorios en la heredabilidad de la DMP y factores ambientales adversos, incluido el trauma en la infancia y al largo de la vida [140, 141]. Aunque la evidencia sugiere que la influencia genética varía si existe exposición a eventos adversos, los resultados presentan poco poder estadístico y son difíciles de generalizar.

1.1.6.2 Trastorno por uso de alcohol

La evidencia muestra que el TUA presenta un patrón de heredabilidad más allá de las influencias ambientales. Un metaanálisis de los estudios realizados determinó que la heredabilidad del TUA es de aproximadamente el 50% [142]. Los primeros estudios de genes candidatos se centraban en encontrar variaciones genéticas en los genes de las enzimas que metabolizan el alcohol: la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH2). Posteriormente, los estudios con GWAS han tratado de encontrar variantes que impliquen riesgo para el desarrollo del TUA. No obstante, y como ocurría en la depresión, el TUA es un trastorno poligénico con una arquitectura genética compleja por lo que los resultados no siempre tienen la potencia estadística adecuada y precisa de gran cantidad de sujetos para obtener resultados significativos. Las asociaciones más consistentes encontradas hasta ahora son: en el locus del gen ADH1B (rs1229984 y rs2066702) con el TUA y variables de consumo de alcohol y con locus del gen ALDH2 (rs671) con asociaciones robustas con rasgos relacionados con el alcohol [143–145]. El gen del ALDH2 está compuesto por dos alelos, el alelo ALDH2*2, sobretodo en homocigotos, se ha relacionado con una peor metabolización del alcohol. Este polimorfismo está ampliamente extendido en población asiática, un 40% presenta dicho polimorfismo, aunque es muy poco frecuente en otras poblaciones. Esta variante produce síntomas desagradables como sudoración, enrojecimiento facial, cefalea, taquicardia, náuseas y vómitos con el consumo de alcohol [146]. Tanto ADH1B como ALDH2 producen un efecto protector para el TUA [147] aunque se han encontrado diferencias en distintas poblaciones.

También se han detectado asociaciones en otros locus que han mostrado consistencia como, todas ellas recogidas en una revisión de 2021 [144]

- variantes del gen DRD2 (receptor de dopamina D2) con el TUA (rs4936277, rs61902812) y el consumo problemático de alcohol (rs138084129, rs6589386) y su relación con puntuación con AUDIT.

- variantes del gen GCKR (Reguladora de la Glucocinasa) (rs1260326) asociado con TUA, uso problemático de alcohol y consumo de alcohol.
- variantes del gen KLB (Klotho Beta) (rs13129401) relacionado con consumo problemático de alcohol, relación con puntuaciones para el AUDIT y consumo de alcohol.
- variantes del gen SLC39A8 relacionadas con el TUA (rs13107325) y puntuaciones de la AUDIT (rs13135092, rs13107325, rs13135092).

En un metaanálisis de los GWAS en el TUA se obtuvieron 8 regiones CNV (*copy number variations*) asociadas a TUA (seis deleciones y cuatro duplicaciones) donde la deleción más significativamente asociada con el TUA es la localizada en la región 5q21.3 [148].

Se han detectado correlaciones parciales de la superposición genética entre el TUA y el consumo de alcohol [145] y correlaciones más fuertes de la superposición genética entre el consumo problemático de alcohol y el número de consumiciones por día [149] donde se detecta que un consumo alto de alcohol es un componente necesario para el TUA. El número de consumiciones por día se correlaciona negativamente con otros trastornos psiquiátricos (trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, trastorno depresivo, esquizofrenia) mientras que el consumo problemático de alcohol se correlaciona positivamente con estos trastornos [149, 150]. Estos resultados sugieren que el número de consumiciones por día está relacionado con el uso problemático del alcohol y el consumo problemático de alcohol está relacionado con otros trastornos psiquiátricos, mientras que estas no se relacionan con el número de consumiciones diarias. Por último, en el estudio de Muench et al; de 2018 [151] donde se estudió una variante de riesgo para la depresión, la rs10514299, en pacientes alcohólicos a los que a su vez se realizó una resonancia magnética funcional, se detectó que los pacientes con alelo T presentaban mayor activación del putamen en todas las tareas de anticipación (alta/baja recompensa, alta/baja pérdida) y que este alelo también se asoció al diagnóstico al largo de la vida de TUA en una muestra de europeo-americanos.

Los estudios gen-ambiente sugieren que el polimorfismo rs1729578 del gen PRKG1, modera la influencia de los estresores adversos a lo largo de la vida con el consumo problemático de alcohol [152, 153]. En la actualidad se están estudiando mecanismos epigenéticos que pueden estar implicados en la fisiopatología del alcoholismo y su relación con

factores ambientales estresantes para el inicio o persistencia del trastorno [154, 155]. Por último, se ha determinado el PRS en que el consumo problemático en la adolescencia predice el trastorno por dependencia de alcohol, mediado, en parte, por el rasgo de personalidad de búsqueda de sensaciones [156].

1.1.7 Abordaje Terapéutico del Trastorno depresivo mayor primario y del Trastorno por uso de alcohol

1.1.7.1 Trastorno depresivo mayor primario

La base de un buen plan de tratamiento en la depresión pasa por realizar un diagnóstico apropiado. El abordaje terapéutico tiene como objetivo la remisión total del episodio junto con la recuperación funcional. El tratamiento debe ser integral y abarcar todas las intervenciones que puedan mejorar el bienestar y la capacidad funcional. El manejo de la DMP debería incluir estrategias psicoterapéuticas, psicosociales y farmacológicas así como atender a las comorbilidades y monitorización regular del estado mental y físico.

La gravedad del episodio depresivo proporciona un punto de guía para su abordaje terapéutico [157]. Así, las depresiones leves se benefician de intervenciones de apoyo, psicoeducativas y psicoterapéuticas y el uso psicofármacos podría considerarse opcional aunque recomendable episodios de duración prolongada. En el caso de las depresiones moderadas o graves se optará por el tratamiento combinado (farmacológico y psicoterapéutico).

A nivel farmacológico, existen diferentes tipos de antidepresivos según su estructura química y su mecanismo de acción, aunque todos ellos tienen como objetivo mejorar los síntomas depresivos. La evidencia avala la eficacia del tratamiento farmacológico de la DMP aunque persiste controversia sobre qué antidepresivo es el más idóneo. En general, cuanto más graves son los síntomas de depresión más beneficio produce el tratamiento farmacológico.

El principal objetivo al iniciar un tratamiento antidepresivo será conseguir la remisión de la sintomatología en las primeras 8-12 semanas de tratamiento (fase inicial). Pasada la fase aguda, pasaríamos a una fase de continuación (de 6 a 9 meses tras la remisión) donde se mantendrá el antidepresivo a la misma dosis efectiva, siempre y cuando haya

una buena tolerabilidad, con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída y conseguir la plena recuperación del paciente. Pasados 9 meses de tratamiento, se puede seguir a la fase de mantenimiento con el objetivo de prevenir la recurrencia y cronicidad. Como último punto del tratamiento farmacológico, a partir de la fase de continuación o de mantenimiento, se puede considerar la retirada del fármaco de forma gradual. En caso de un primer episodio depresivo se recomienda mantener el tratamiento un período mínimo de 6 meses y en el caso de trastorno depresivo recurrente, la aparición clínica durante la discontinuación, en dos o tres ocasiones, o la recurrencia dentro del primer año indican la necesidad de mantener de tratamiento a largo plazo.

No obstante, hasta un 53% de los pacientes no presenta respuesta al tratamiento y aproximadamente un 70% de pacientes no alcanza la remisión en un primer intento terapéutico [158]. En estos casos cabe valorar la posibilidad de plantear varias estrategias teniendo en cuenta el grado de respuesta al tratamiento (parcial o nulo) y la tolerabilidad del mismo. Existen cuatro estrategias farmacológicas en caso de falta de respuesta a un tratamiento antidepresivo: a) la optimización de dosis (incremento de la dosis hasta dosis máximas toleradas), b) la potenciación (asociación de otros fármacos que por sí mismos no presentan capacidad antidepresiva pero en combinación con otros antidepresivos pueden resultar útiles), c) la combinación de antidepresivos (valorando antidepresivos de distintos mecanismo de acción y de acción sinérgica) y d) el cambio de antidepresivo (a valorar sobre todo en caso de mala tolerabilidad o nula respuesta). Cabe destacar, que ante un primer tratamiento antidepresivo al menos unos 20% de pacientes no se adhiere al tratamiento [159] bien sea porque no lo inician, porque lo toman a dosis menores de las prescritas, de forma errática o abandonan antes de tiempo de respuesta. Por este motivo, será de crucial importancia valorar de forma individualizada la respuesta al tratamiento farmacológica.

La tabla 9 presenta de forma esquemática el abordaje terapéutico de la DMP con mayor evidencia científica y basado en las guías clínica nacionales e internacionales.

TABLA 9: Abordaje terapéutico de la DMP.

Tratamiento psicoterapéutico	Tratamiento farmacológico
Terapia Cognitiva Conductual	Primera línea:
Terapia interpersonal	ISRS, IRSN, NaSSas, IRNDA
Terapia de aceptación y compromiso	Agonistas melatoninérgicos, moduladores serotonina
Terapia cognitiva basada en Mindfulness	Segunda línea:
	IMAO y antidepresivos tricíclicos
	Terapia electroconvulsiva

ISRS= inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, IRSN=inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, NaSSAs= antidepresivos serotoninérgicos y noradrenérgicos específicos, IRND= inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina. IMAOs: inhibidores de la monamino oxidasa

1.1.7.2 Trastorno por uso de alcohol

A pesar de la extensión del TUA a nivel mundial, la prevalencia de tratamiento es baja, siendo de las más bajas en comparación a otros trastornos psiquiátricos. Se considera que el estigma tanto del propio paciente como de los profesionales de la salud juega un papel crucial en este problema [160]. Sin embargo, disponemos de numerosos tratamientos tanto psicológicos como farmacológicos para el tratamiento del TUA. Hay que diferenciar dos etapas en el tratamiento, la desintoxicación y la deshabituación, actualmente denominada prevención de recaídas.

La desintoxicación de alcohol tendrá como objetivo tratar los síntomas de abstinencia de alcohol. Tanto las benzodiacepinas y el clometiazol han sido los fármacos que más consistentemente han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol [161]. Se han estudiado múltiples tratamientos con anticonvulsivantes, principalmente con carbamazepina, gabapentina y pregabalina, que pueden ser de elección en pacientes concretos o pueden combinarse con benzodiacepinas [162]. Ante un paciente con TUA, se recomienda valorar tratamiento con vitaminoterapia para prevenir déficits vitamínicos, especialmente el déficit de tiamina relacionado con el síndrome de Wernicke-Korsakoff [163].

La prevención de recaídas en el consumo de alcohol se basa en la combinación de intervenciones psicosociales y farmacológicas con los objetivos abordar la extinción de la conducta

condicionada de búsqueda y consumo, la adquisición de conciencia de la dependencia, mantener la motivación a lo largo de todo el proceso, reorganización de las actividades del paciente con búsqueda de alternativas, y tratamiento de la psicopatología asociada [162]. Varios fármacos presentan resultados beneficiosos para la prevención de recaídas en el TUA: el disulfiram (como inhibidor de la aldehído deshidrogenasa), la naltrexona y el nalmefeno con acción antagonista de los receptores opioides y el acamprosato como análogo de la homotaurina [160]. Estos fármacos cuentan con la aprobación de las agencias reguladoras del medicamento en múltiples países. Mientras el disulfiram y el acamprosato parecen tener mayores beneficios para la abstinencia, naltrexona y nalmefeno tendrían mayor beneficio en la reducción y control del consumo y la necesidad de consumo (anticraving) [164–166]. Otros tratamientos, sin indicación específica para el TUA, que han mostrado evidencia, en mayor o menor grado, son: gabapentina [167], baclofeno [168], topiramato [169], vareniclina [170], ondansetron [171] y oxibato sódico (GHB) [172].

A nivel psicológico, varias intervenciones han resultado útiles en el tratamiento del TUA. La terapia cognitivo conductual [173] y la terapia de estimulación motivacional [174] son los dos tratamientos con mayor evidencia en la mejoría del TUA. Otros con menor nivel de evidencia son la terapia conductual basada en el condicionamiento [174] y la terapia de 12 pasos [58].

1.2 Depresión Dual: Depresión mayor y Trastorno por consumo de sustancias

1.2.1 Generalidades de la depresión dual

El término ‘comorbilidad’ se introdujo por Feinstein en 1970 [175] para denotar aquellos casos en que en un mismo individuo pueden concurrir dos o más enfermedades de forma simultánea (los trastornos están presentes al mismo tiempo) o sucesiva (en diferentes momentos de la vida de un individuo). La comorbilidad se asocia con peores resultados de salud, manejo clínico más complejo y mayores costes de atención médica motivo por el que su importancia no sólo es crucial a nivel clínico sino también a nivel epidemiológico y para la planificación y financiación de los servicios de salud. En psiquiatría, la Organización Mundial de la Salud (OMS), define como “diagnóstico dual”, la coocurrencia en un mismo individuo de un trastorno por uso de sustancia y otro trastorno psiquiátrico, sin ningún orden implícito [176].

Es esencial que el consumo de sustancias presente un patrón patológico para poder determinar el diagnóstico dual. Consumir sustancias no implica tener un problema de adicción ya que estas se pueden consumir con distintos fines. Para desarrollar una adicción es necesaria una vulnerabilidad previa, genética y medioambiental, por lo que lo tan sólo el 10% de las personas expuestas a sustancias con potencial adictivo presentarían una patología de consumo [177].

1.2.2 Prevalencia de la depresión dual

La comorbilidad entre el uso de sustancias y la depresión es la patología dual más común en el campo de la adicción. La prevalencia de esta combinación varía entre el 12% y el 80% en diferentes estudios. Según Torrens et al. [178], varios factores explican esta amplia gama. Los factores a considerar incluyen: la principal sustancia consumida (tabaco, alcohol, cocaína, opiáceos, hipnosedantes, etc.); si el estudio se realizó en la población general o en una muestra de consumidores de sustancias y, en este último caso, si fueron reclutados en centros de tratamiento de adicciones, en establecimientos de salud mental o en otras poblaciones (prisión, personas sin hogar); aspectos metodológicos como los criterios diagnósticos (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) o Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE), en sus diferentes versiones); y las herramientas de diagnóstico utilizadas: entrevistas de diagnóstico como la PRISM (Entrevista de investigación psiquiátrica para trastornos mentales y de sustancias) [179], SCID (Entrevista clínica estructurada para DSM) [180] SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), o herramientas de detección como DDSI (Entrevista de Cribaje de Diagnóstico Dual).

Estudios realizados tanto en población general como en población clínica muestran que la depresión comórbida con TUS es más frecuente en mujeres que en hombres, y es dos veces más frecuente que en mujeres de la población general. Por tanto, las mujeres con TUS constituyen un grupo especialmente vulnerable [181].

En una revisión sistemática con metaanálisis de estudios epidemiológicos en población general realizada entre 1990 y 2014, los autores confirman el estrecho vínculo entre depresión y TUS [182]. Los resultados indicaron una fuerte asociación entre los trastornos por consumo de alcohol (TUA) y la depresión mayor (OR 3,09; IC del 95%: 2,38-4,03).

1.2.3 Definiciones, diagnóstico y evaluación de la depresión dual

La identificación clínica de la DMP en consumidores de sustancias es compleja debido a distintos factores. Por una parte, los efectos agudos o crónicos del consumo de las sustancias pueden mimetizar los síntomas depresivos, dificultando la diferenciación entre los síntomas propios de una depresión independiente de los síntomas relacionados con el consumo o de su abstinencia. Por otra parte, los diagnósticos psiquiátricos, como el de la DMP, son más sindrómicos frente a enfermedades con una fisiopatología clara y con marcadores biológicos asociados. Esta ausencia de marcadores biológicos ha obligado a los psiquiatras a desarrollar criterios, y diagnósticos operativos, incluyendo los del DSM y los del CIE, además de diseñar entrevistas diagnósticas clínicas para mejorar la validez y fiabilidad de los diagnósticos psiquiátricos. En referencia al diagnóstico de otros trastornos psiquiátricos en consumidores de sustancias, los criterios utilizados se han ido modificando hasta llegar a los criterios del DSM-IV [183] y mantenidos en el DSM-IV-TR [35] y el DSM-5 [33], reconociendo la necesidad de considerar tres condiciones para facilitar un diagnóstico más preciso que se definen a continuación:

- **“Efectos esperables”**: son los síntomas considerados propios de la intoxicación o la abstinencia de una sustancia determinada, y por tanto no deben ser tenidos en cuenta como síntomas para diagnosticar depresión (ej. insomnio durante la intoxicación aguda por estimulantes o durante el periodo de abstinencia de opiáceos).
- **“Inducidos por sustancias”**: trastornos que aparecen en relación con el consumo o la abstinencia de la sustancia, pero considerados como excesivos en relación a los efectos esperados.
- **“Primarios”**: trastornos mentales que no son inducidos por sustancias ni debidos a una enfermedad médica, es decir, son trastornos independientes.

Los profesionales suelen recordar más el concepto de trastorno primario o independiente y el de trastorno inducido, que el concepto “efecto esperable”, que sin embargo es muy relevante para poder aumentar la validez y fiabilidad diagnóstica. En la práctica clínica la diferenciación entre los episodios depresivos primarios y los inducidos por el consumo de sustancias constituye una de las dificultades para la realización del diagnóstico del cuadro depresivo cuando hay coocurrencia de consumo de sustancias. Para ello hay disponibles distintas entrevistas diagnósticas que ayudan a establecer el diagnóstico. Entre ellas, la

Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) [184] permite establecer el diagnóstico de depresión primaria o inducida por sustancias de manera válida y fiable. Esta diferencia puede ser especialmente relevante para el manejo terapéutico. En la Tabla 10 se describen los principales indicadores clínicos que ayudan al diagnóstico diferencial entre los episodios depresivos inducidos y los episodios depresivos primarios concurrentes al consumo de sustancias.

TABLA 10: Indicadores clínicos para el diagnóstico de un episodio depresivo concurrente al consumo de sustancias.

Depresión Mayor Primaria	Depresión Mayor Inducida por sustancias
La sintomatología depresiva aparece durante una fase de consumo estable	Aparición de la sintomatología depresiva durante una escalada de consumo
La sintomatología depresiva persiste después de un periodo de abstinencia	Aparición de la sintomatología depresiva durante una disminución importante del consumo
Antecedentes de episodio depresivo en ausencia de consumo de sustancias	
Antecedentes de buena respuesta a tratamientos antidepressivos	
Antecedentes familiares de depresión	

Se ha observado que en el caso de los TUS por cocaína, opiáceos o en policonsumidores, el episodio de depresión suele ocurrir con mayor frecuencia de forma independiente del consumo [185] mientras que en el caso del alcohol se ha descrito una mayor prevalencia de asociación con depresión inducida [186]. Sin embargo se pueden encontrar ambos tipos de depresiones (primarias e inducidas) en el mismo paciente [185, 187]. Por otra parte, se ha observado que los pacientes con depresión tienen el doble de posibilidades de desarrollar un TUS y que los pacientes que presentan un TUS tienen el doble de riesgo de padecer una depresión a lo largo de su vida [188]. Además, la coexistencia de ambos trastornos se ha asociado a un curso desfavorable de ambas patologías, con peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico [189, 190]. Así, en estudios de seguimiento en muestras de pacientes dependientes de sustancias se ha observado que la presencia de episodios depresivos mayores, tanto primarios como inducidos, facilitaba la recaída en el consumo [191, 192]. Asimismo, diversos estudios han observado que la comorbilidad del TUS en pacientes con depresión aumenta la gravedad clínica de estos pacientes, existiendo un mayor riesgo de conductas suicidas [193, 194]. Además, estos pacientes tienen mayor

probabilidad de desarrollar otras comorbilidades médicas, lo que hace aún más difícil su manejo, y aún más difícil el tratamiento. Así pues, y como es esperable debido a su elevada gravedad clínica, estos pacientes duales presentan además una considerable gravedad psicosocial y realizan una mayor utilización de los recursos sanitarios, incluyendo los servicios de urgencias y las hospitalizaciones psiquiátricas [192, 195–197]. Así pues, con el conocimiento disponible, se puede afirmar que los episodios depresivos inducidos pueden ser tan o más graves que los primarios o independientes, tanto en cuanto a recaída en el consumo como en la gravedad de la sintomatología depresiva, incluyendo el riesgo suicida. En la Tabla 11 se resumen las principales características clínicas de la depresión dual.

TABLA 11: Principales características clínicas de la depresión dual.

Características de la depresión dual

La depresión dual es más frecuente cuando hay un TUS de gravedad moderada grave, que si el TUS es de gravedad leve (en criterios DSM-IV de depresión dual es más frecuente en los trastornos por dependencia que en los trastornos por abuso)

La depresión dual es más frecuente independiente que inducida (excepto en el caso del TUS por alcohol)

La presencia de depresión (primaria o Inducida) se asocia con un curso desfavorable del TUS

La presencia de TUS se asocia a un curso desfavorable de la depresión

Los pacientes con depresión dual presentan mayor prevalencia de intentos de suicidio/suicidios consumados

Los pacientes con depresión dual presentan más comorbilidades médicas y psiquiátricas (incluyendo más TUS)

Los pacientes con depresión dual presentan mayor problemática social y más utilización de recursos sanitarios, incluyendo más hospitalizaciones psiquiátricas

1.2.4 Etiopatogenia de la depresión dual

Se proponen cuatro hipótesis para explicar la frecuente concurrencia entre los trastorno psiquiátricos y los trastornos por consumo de sustancias (TUS) [176]:

1. El TUS y los trastornos psiquiátricos son dos entidades independientes y concurren o bien por casualidad o bien como consecuencia de compartir factores de predisposición comunes (p.ej.; estrés, trauma psicológico, vulnerabilidad genética) que conducen a la aparición de ambos trastornos sin una relación causal entre ellos. Estudios

neurocientíficos, han identificado factores biológicos y genéticos/epigenéticos que predisponen a la vulnerabilidad de un individuo a padecer estos tipos trastornos. Todas las sustancias psicoactivas con potencial de abuso modulan los sistemas neurobiológicos endógenos por lo que una disregulación, heredada o adquirida, en estos los sistemas y circuitos pueden explicar el comportamiento adictivo y otros síntomas psiquiátricos. Es decir, tanto los TUS como los trastornos psiquiátricos serian diferentes expresiones sintomáticas de alteraciones neurobiológicas similares pre-existentes [198].

2. El uso continuado de ciertas sustancias de abuso conduce a cambios neurobiológicos a través de mecanismos neuroadaptativos que median en la aparición del trastorno psiquiátrico. El uso de sustancias puede actuar como detonante para el desarrollo de trastornos psiquiátricos subyacentes, probablemente el caso más estudiado es la asociación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia [199].
3. El trastorno psiquiátrico es un factor de riesgo para el desarrollo del TUS comórbido. La “hipótesis de la automedicación” [200] se basa en la teoría que el trastorno por uso de sustancias se desarrolla como resultado de intentos del paciente para hacer frente a los problemas derivados con el trastorno mental. El TUS se convertiría en un problema que aparecería posteriormente en el tiempo al trastorno psiquiátrico y que podría mejorar con el tratamiento adecuado del primero. Sin embargo, existen trastorno psiquiátricos que incrementan el riesgo de consumo y puede ocurrir que, a pesar de mejorar o bien remita el trastorno psiquiátrico, o que perdure el TUS [201].
4. Se desarrolla un trastorno psiquiátrico transitorio como consecuencia de la intoxicación o abstinencia producidas por el consumo de una sustancia y se denominas trastornos inducidos por sustancias.

En las últimas décadas, los progresos en el conocimiento del funcionamiento del cerebro han podido proponer hipótesis respecto a la fisiopatología de las enfermedades mentales, sobre todo en tres grandes sistemas de neurotransmisores cerebrales: el dopaminérgico, el noradrenérgico y el serotoninérgico. Las principales estructuras cerebrales que parecen estar implicadas son el córtex prefrontal, hipocampo, amígdala, tálamo y el cuerpo estriado, aunque también se ha referenciado el sistema endocanabinoide que está relacionado

con la actividad dopaminérgica en el caso de la esquizofrenia y otros trastornos mentales [202, 203]. En el campo de la adicción, las diferentes sustancias de abuso tienen efectos variables en los diferentes sistemas neurobiológicos, el alcohol actúa principalmente sobre el sistema GABA. Sin embargo, la implicación de las concentraciones de dopamina del núcleo accumbens como factor relacionado con el circuito de recompensa en la mayoría de las sustancias de abuso y la activación del factor liberador de corticotropina (CRF) y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) durante el uso y el abuso [204] son los ejes centrales para entender la neurobiología de la adicción. Cualquier sustancia adictiva, aunque con distinta ruta de administración, biotransformación y receptor neuroquímico, tiene mecanismos neurobiológicos similares [205, 206].

Con respecto a la depresión, los sustratos neurobiológicos que se han visto involucrados son: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, además de cambios en el metabolismo y en el tamaño neuronal y de la densidad glial. Se conoce la participación de las monoaminas (dopamina, serotonina). También se han implicado otros neurotransmisores, como el ácido-amino- γ -butírico (GABA) y el glutamato y su papel en la citotoxicidad neuronal [207].

La evidencia neurobiológica sugiere que hay varios puntos en común en la neurobiología de la sintomatología de la DMP y la adicción. En individuos con depresión se han observado alteraciones en la neurotransmisión de serotonina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, GABA, factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y (NPY) y somatostatina (Markou, Kosten, & Koob, 1998). Muchos de estos mismos sistemas también han sido implicados en la abstinencia de sustancias psicoactivas, aunque no todos se han relacionado en la abstinencia de toda sustancia psicoactiva. Además, algunos de estos sistemas están directamente asociados con los aspectos afectivos y depresivos de la abstinencia de sustancias que constituyen la sintomatología común de la dependencia y la depresión [208, 209]. La alteración del sistema endocannabinoide endógeno que modula el sistema de recompensa se ha visto implicado en los trastornos afectivos y el trastorno por consumo de cannabis [210, 211]. Nuevas líneas de investigación conectan la desregulación del sistema colinérgico/nicotínico, ampliamente estudiado en el trastorno por consumo de tabaco, estaría también relacionado con la depresión [212].

1. 3. Depresión Dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

1.3.1 Generalidades de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

El TUA y los trastornos depresivos se encuentran entre los trastornos mentales más prevalentes y concurren con más frecuencia de lo esperado por casualidad constituyendo una carga de enfermedad importante en todo el mundo [213].

Tanto los estudios clínicos [214–217] como los comunitarios [218–221] muestran que la depresión y el TUA con frecuencia coexisten. Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos longitudinales y transversales (cuyo objetivo era evaluar la existencia de una relación causal entre depresión y TUA) encontró que la presencia de cualquiera de los trastornos duplicaba el riesgo del segundo trastorno [188], lo que significa que los pacientes con depresión tienen dos veces más probabilidades de desarrollar un TUS y viceversa.

1.3.2 Prevalencia de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

Las tasas de coocurrencia de la depresión y el TUA a lo largo de la vida oscilan entre el 12% y el 80% entre los pacientes que buscan tratamiento para un TUS, mientras que los estudios realizados entre pacientes que buscan tratamiento para la depresión mostraron tasas de prevalencia de por vida que varían entre el 30% y el 43% [214].

En pacientes con TUA, los episodios depresivos en el año previo parecen ser aproximadamente 2,3 veces más frecuentes en comparación a aquellos que no presentan TUA [222]. Esta probabilidad se incrementa en aquellos pacientes con TUA que buscan tratamiento activo. Alrededor del 33% de los pacientes con TUA cumplen criterios para depresión en el año previo. El TUA se ha visto asociado al incremento del riesgo de presentar síntomas depresivos posteriormente tanto en adultos [188] como en adolescentes [223].

Se aprecian resultados muy variables en relación a los episodios depresivos mayores inducidos por sustancias. Entre los pacientes con TUS en general, menos de 1% de sus depresiones se clasifican como trastornos depresivos inducidos por sustancias. Sin embargo, cuando se trata de pacientes con TUA en tratamiento, las prevalencias incrementan. Se ha

llegado a reportar que un 25% de los pacientes con TUS en tratamiento presenta criterios de depresión inducida por sustancias [224]. A pesar de todo, algunos casos que inicialmente se clasifican como inducidos, se reclasifican pasado un tiempo a la categoría de depresión independiente ya que la depresión persiste tras un período de abstinencia [225].

Como se ha comentado en secciones previas, la depresión mayor es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres y el TUA es más frecuente en hombres. La mujer con TUA tienen más probabilidad que los hombres de cumplir criterios de depresión [19, 226]. Estudios longitudinales [227] y retrospectivos en relación a la edad de inicio del TUA y la depresión, han concluido que las mujeres tienen más probabilidad de presentar una depresión previa al TUA en cambio los hombres el TUA precede a la depresión [228, 229].

Pocos estudios se han centrado en analizar diferencia entre distintas razas y grupos étnicos en este campo y algunos de ellos presentan tamaños de muestra poco comparables [230]. Sin embargo, queda patente que aquellos pacientes de este subgrupo con depresión y TUA tienden a buscar menor atención tanto en la red de salud mental como en la de adicciones [231].

1.3.3 Etiopatogenia de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

Se han propuesto varias explicaciones para poder clarificar la alta tasa de coocurrencia entre depresión y TUA. Se deberían valorar tres posibles patrones : 1) la depresión incrementa el riesgo de TUA, 2) el TUA incrementa el riesgo de depresión, 3) ambas patologías comparten la fisiopatología y los factores de riesgo.

En cuanto a los dos primeros patrones, hay resultados contradictorios en estudios longitudinales y retrospectivos centrados en el inicio de trastorno. Algunos estudios predicen que la depresión típicamente precede al inicio del TUA [232] mientras otros indican que el TUA precede a la depresión [233]. Finalmente algunos sugieren que el orden de aparición de los trastornos está relacionado con el sexo [229].

La evidencia en relación en que ambos trastornos comparten bases neurobiológicas es limitada aunque creciente en los últimos años. Estudios genéticos evidencian que ambas

patologías comparten susceptibilidad. Aunque aún queda mucha investigación por realizar, se ha identificado alteraciones en los circuitos de recompensa y del estrés como base de la fisiopatología de ambos trastornos. La actividad del estriado ventral y la conectividad frontoestriatal están alteradas durante el procesamiento de la recompensa tanto en la depresión como en el AUD [234].

1.3.4 Curso y pronóstico de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

El pronóstico en la coocurrencia de depresión y TUA es altamente variable y depende de factores como la edad de inicio y la gravedad del trastorno. La presencia de TUA se ha asociado a la persistencia de sintomatología depresiva [216]. Se han detectado peores resultados en el tratamiento del TUA en aquellos pacientes diagnosticados de depresión [235]. Sin embargo estudios longitudinales difieren sobre si el TUA empeora los resultados en el tratamiento de la DMP [236]. La evidencia muestra que la recuperación de ambos trastornos está conectada y la mejoría de uno de los trastornos se relaciona intensamente con la mejoría del otro [237].

En el caso de la depresión inducida por alcohol, a pesar que por definición la clínica depresiva está altamente relacionada con el período de consumo y remite al cesar el consumo, la presencia de un trastorno inducido se ha asociado a un incremento del riesgo de un inicio tardío de depresión mayor primaria [225]. Por otro lado, la depresión inducida por alcohol, presenta peores resultados de tratamiento del TUA en comparación con la depresión mayor primaria en paciente con TUA [192].

1.3.5 Genética de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

Los primeros estudios genéticos, de hace más de dos décadas, centrados en estudios de gemelos determinaron existía un solapamiento genético entre trastornos internalizantes como la ansiedad y los trastornos afectivos con trastornos externalizantes que incluyen el TUA y el TUS [238, 239].

Posteriormente, los estudios de ligamiento genético (*linkage studies*), que permiten relacionar de forma indirecta la genética de un trastorno en una familia, detectaron por primera

vez un locus del cromosoma 1 (cerca de la región 120 cm) conteniendo genes que predisponen a los individuos a depresión, alcoholismo o ambos [240]. Estos resultados fueron replicados por otros estudios con rasgos de neuroticismo, ampliamente relacionados con la ansiedad, la depresión y el alcoholismo [241]. En la última década, han surgido numerosos estudios GWAS con el fin de determinar fenotipos de depresión dual y en concreto de la DMP concomitante con el TUA. Aunque algunos GWAS han detectado algunas variantes significativas los resultados no siempre se han podido replicar posteriormente, como en el caso de la familia de proteínas ADCY que se relacionó con la vulnerabilidad con el trastorno por dependencia de alcohol en pacientes con comorbilidad de ambos trastornos [242, 243].

A continuación, se explican los GWAS con resultados más significativos (criterios de significación de $p < 5 \times 10^{-8}$ o sugestivos de significación $p < 5 \times 10^{-5}$) que han surgido en los últimos años en relación a depresión y el trastorno por dependencia de alcohol concomitante, basándose en los resultados de una revisión de 2021 de Stoychev et al. [244]. Algunos de estos estudios incluyen muestras de varios estudios de GWAS previos como el Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) o el Psychiatric Genetic Consortium (PGC). Incluyen ancestros de europeos, europeo-americanos y afro-americanos principalmente.

- **Estudio Edwards [245]:** Incluye 467 casos de depresión y trastorno por dependencia de alcohol vs 407 controles sanos. No encuentra resultados significativos aunque presenta 10 SNP, 7 de ellas relacionadas con regiones de genes conocidos (OXTR, FAF1, OPA3, EFHA2, FHIT, SPATA13). Se detectó un número de SNP, en valores no significativos, que previamente habían sido relacionadas con adicción, esquizofrenia y depresión (GRIN2A, GRIN2C, GRID1, CDH13, CSMD2 y HTR1B). En este estudio el grado de solapamiento es modesto sugiriendo que la comorbilidad está parcialmente condicionada por variantes que no afectan a los pacientes con sólo alcoholismo. En este estudio más de 50% de los casos no presentaban depresión primaria sino que presentaban depresión inducida por alcohol.
- **Estudio Carey [246]:** Incluye 1160 casos (participantes con distintos trastornos psiquiátricos concomitantes con TUA y otros TUS) vs 1413 controles. Valorando los resultados

de depresión y TUA, existe solapamiento genético entre depresión y TU concomitante. El PRS de la DMP se asoció con TUA moderado y grave (cumplir entre 6-7 criterios de TUA), la evidencia sugiere que la asociación de depresión y TUA es específica a la sustancia.

- **Estudio Andersen [123]:** Incluye 3071 casos con TUA vs 3347 controles (prevalencia de depresión: 19-35% en casos con TUA vs 6.3-12.5% en los controles) provenientes de 4 muestras de europeo-americanos. En las muestras estudiadas, el PRS de la DMP se asoció a mayor riesgo de TUA, resultado aún más significativo realizando metaanálisis de los datos. Se mantuvo estas asociaciones en depresión y TUA incluso en muestras donde no se presentaba esta comorbilidad. La susceptibilidad genética compartida contribuye modestamente a la comorbilidad entre depresión y trastorno por dependencia de alcohol. Las asociaciones bidireccionales entre trastorno por dependencia de alcohol y depresión pueden explicarse parcialmente por factores genéticos compartidos.
- **Estudio Zhou [247]:** Incluye 7822 sujetos con diagnóstico DSM-IV de trastorno por dependencia de alcohol y depresión a lo largo de la vida. En pacientes afro-americanos, el SNP rs139438618, del gen SEMA3A, presenta una asociación significativa en la comorbilidad de y depresión, resultado no obtenido en europeo-americanos. El análisis del PRS ha asociado los individuos con un el alto neuroticismo, con síntomas depresivos, baja percepción de bienestar y bajos logros académicos con la relación entre depresión y trastorno por dependencia de alcohol. En relación al neuroticismo presenta 11 SNP significativos en los cromosomas 11,8,9,11,15,17,18. Los SNP del cromosoma 8, en los genes del MSRA y el MTMR9, tienen funciones como la reparación del daño oxidativo y control de proliferación celular respectivamente. También encuentra asociación de mayor riesgo entre esta comorbilidad con los menores volúmenes cerebrales y del putamen.
- **Estudios Muench [151]:** Incluye 45 pacientes recientemente desintoxicados con trastorno por dependencia de alcohol y 45 controles sanos genotipados para rs10514299 (SNP relacionado con depresión en Hyde et al 2016) en los que se realizaron una resonancia magnética funcional (tarea de retraso de incentivo monetario). Se investigaron los efectos de rs10514299 en la activación del cuerpo estriado durante la tarea. Además

de incluir otras muestras de GWAS independientes con trastorno por dependencia de alcohol y controles, se incluyó una submuestra (n=953) de pacientes con trastorno por dependencia de alcohol donde valoraban la gravedad de la DMP y su relación con rs10514299. El alelo T de la variante de riesgo de depresión rs10514299 en el gen TMEM161B-MEF2C predice correlatos neuronales del procesamiento de recompensa en pacientes con trastorno por dependencia de alcohol, lo que posiblemente explique parte de la fisiopatología compartida y la comorbilidad entre los trastornos.

- **Estudio Foo [248]:** Incluye 1333 pacientes con trastorno por dependencia de alcohol y 1307 controles, entre los casos hay 332 que explícitamente no presentan depresión. Además añaden muestras genética del Psychiatric Genomics Consortium. Los resultados muestran superposición genética reportada entre depresión y trastorno por dependencia de alcohol, incluso en pacientes alcohólicos sin depresión.
- **Estudio Walters (Walters 2018):** Incluye 14.904 pacientes con trastorno por dependencia de alcohol por DSM-IV vs 37.944 controles. Detectan distintas formas del gen ADH1B tanto entre europeos (rs1229984) como en afroamericanos (rs2066702) además de 17 fenotipos, en no europeos, incluyendo los síntomas depresivos y la depresión.
- **Estudio Polimanti [152]:** Incluye una muestra de depresión (135.458 casos y 344.901 controles) vs muestra de alcoholismo (10.206 casos y 28.480 controles). Encuentran una correlación genética positiva entre depresión y trastorno por dependencia de alcohol al realizar análisis del desequilibrio del ligamiento (*linkage disequilibrium*) y de aleatorización mendeliana (*Mendelian randomization*). La cantidad de alcohol demuestra correlación positiva con el trastorno por dependencia de alcohol y con la depresión, mientras que la frecuencia de consumo tiene una correlación negativa con la depresión y no significativa con el trastorno por dependencia de alcohol. Concluyen que la interacción de depresión y alcoholismo reflejan una mediación de mecanismos pleiotrópicos con un efecto de la DMP en el trastorno por dependencia de alcohol, sin que exista evidencia sobre una causalidad inversa (*reverse causation*).
- **Estudios Martínez-Magaña [249]:** Incluyen 125 casos y 67 controles con distintos subgrupos según si presentaban comorbilidad de trastorno psiquiátrico y consumo, con-

sumo de sustancias o de alcohol, sintomatología psiquiátrica o controles sin patología. El PRS en depresión muestra una etiología genética compartida con la depresión dual, principalmente con el alcohol ya que era la sustancia mayoritaria en la muestra estudiada.

La mayoría de los SNP de riesgo en las muestras de depresión y TUA comórbido, implican genes encargados de procesos de crecimiento neuronal, desarrollo y diferenciación neuronal así como codificación de los receptores de los neurotransmisores y canales iónicos. Por lo tanto, están implicados en el desarrollo, conectividad y señalización neuronal. Esto sugiere que la comorbilidad puede representar una disrupción del neurodesarrollo que afecta a las funciones ejecutivas, emocionales y de procesamiento de la recompensa produciendo mayor vulnerabilidad a la comorbilidad.

1.3.6 Abordaje terapéutico de la depresión dual: depresión mayor y Trastorno por uso de alcohol

El abordaje terapéutico de la DMP y el TUA incluye estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas. A pesar que se dispone de pocos estudios del tratamiento de la DMP dual, el campo más ampliamente estudiado es el de la DMP y el TUA.

En relación al tratamiento farmacológico, se debe tener en cuenta tanto el tratamiento de la DMP como el del TUA.

Existen múltiples revisiones sistemáticas, que recogen la evidencia publicada hasta el momento, evaluando la eficacia de los tratamientos antidepresivos en pacientes con TUA y depresión comórbida. Los resultados del metaanálisis de Nunes [250] indicaban que los antidepresivos ejercen un beneficio modesto en los pacientes con depresión y TUA, incluso valoraban un impacto positivo en el consumo de alcohol. En el metaanálisis de Torrens [251], los resultados concluyeron que los antidepresivos no demostraban impacto alguno sobre el consumo de alcohol ni tampoco parecía que los ISRS presentaran un impacto relevante en el tratamiento de ambos trastornos. Acorde con los resultados, se valoraban el uso de otros grupos de antidepresivos, con otros mecanismos de acción distintos a los ISRS, con mayor eficacia para el tratamiento de la DMP en paciente con TUA. En esta línea se muestran los resultados de un reciente metaanálisis de 2020 [252] que

concluye que los IRSR, en monoterapia o en combinación con tratamiento de la adicción, no obtuvieron resultados significativos en el tratamiento de la DMP. En este último, se concluye que el fármaco que mejora más los síntomas depresivos en pacientes con TUA es la imipramina (pooled effect size of 0.58)

El metaanálisis de Iovieno [253] sugirió que los antidepresivos eran eficaces al ser comparados con placebo para el tratamiento de la DMP y TUA concomitante. Los resultado del metaanálisis de Foulds [254], que clasificaba la depresión según depresión primaria independiente o inducida por alcohol, concluyeron que el tratamiento antidepresivo mejoraba la gravedad de la depresión, tanto en la depresión primaria independiente como en la inducida. Presentando mayores beneficios en el caso de la depresión primaria independiente. En este estudio no se valoró el efecto de los antidepresivos sobre el consumo de alcohol. El metaanálisis de Agabio [255] no pudo responder con solidez ni firmeza a la información de los metaanálisis previos a pesar de adoptar los criterios de la Colaboración Cochrane e incluir algunas variables relevantes como la gravedad de la DMP, el grado de consumo de alcohol, la tasa de pérdidas de los estudios y los efectos adversos. Aunque los antidepresivos pudieran ejercer un efecto tanto en la depresión como en el TUA, el impacto de los mismos era modesto para las variables estudiadas en ambos trastornos, mejorando tan sólo algunas de las variables (severidad de la DMP tras el tratamiento, abstinencia tras finalizar el estudio, reducción del número de consumiciones de alcohol por día) sin tener efecto en otras. Por último, un metaanálisis de 2020 [256] concluye que los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (venlafaxina y vilazodona) son los antidepresivos con mayor evidencia en la mejoría de los síntomas depresivos en el tratamiento de la DMP concomitante al TUA.

Una de las limitaciones que exponen las revisiones sistemáticas y metaanálisis está relacionada con la heterogeneidad y la complejidad del diagnóstico de depresión en pacientes con TUA comórbido, factor que influye a la hora de analizar los estudios y valorar el efecto del tratamiento [250, 251].

En cuanto al efecto de los fármacos indicados para el TUA para la reducción de consumo de alcohol en pacientes con depresión y TUA, se han encontrado resultados que demuestran una reducción del consumo de alcohol con naltrexona o disulfiram (menos días de

consumo y más días de abstinencia) [257] o acamprosato (reducción de consumo tanto en sujetos deprimidos como en no deprimidos) [258]. Aunque en un metaanálisis no se obtienen resultados consistentes sobre el beneficio de estos fármacos ni de algunos de los antidepresivos (fluoxetina y nefazodona) [259, 260] para reducción del consumo de alcohol en pacientes con depresión y TUA [252]. En el metaanálisis de Li et al. encuentran resultados consistentes a favor del tratamiento de disulfiram para obtener remisión del consumo del alcohol [256]. Por último, en el citado metaanálisis de Li et al se estudió la eficacia de los antiepilépticos (topiramato, carbamazepina y tiagabina) obteniendo resultados que sugieren su utilidad tanto para los síntomas depresivos como para el consumo de alcohol.

La combinación de antidepresivos y otros tratamientos para el TUA también ha sido objeto de estudio. Existe un estudio que avala que el tratamiento combinado con sertralina y naltrexona puede disminuir el consumo de alcohol, lograr abstinencia y mejorar la clínica depresiva [197].

En cuanto a la evidencia del tratamiento psicológico, la combinación de entrevista motivacional y terapia cognitivo conductual [261], la terapia de activación conductual [262] ha obtenido resultados positivos, aunque modestos, para la mejoría de la DMP y del consumo de alcohol. Como limitaciones de las investigaciones encontramos que los estudios presentan tamaños de muestra reducidos y en casos de intervenciones en ambos grupos, grupo estudio y grupo control, reciben psicoterapia es complicado poder valorar el efecto placebo de la misma.

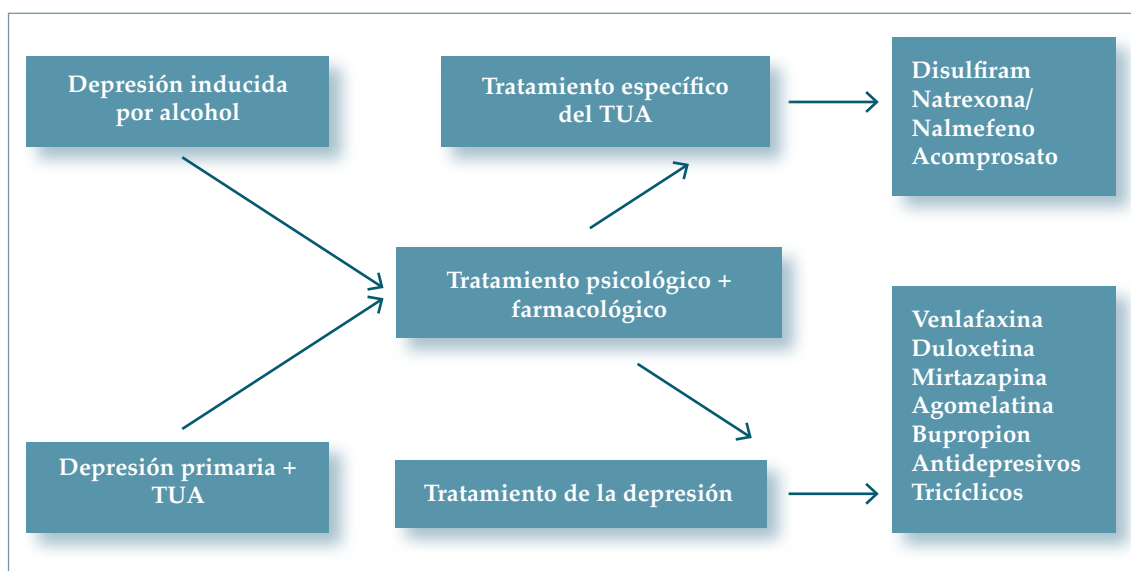
Finalmente, a modo de conclusión, los aspectos generales en el tratamiento psicofarmacológico deben considerar las siguientes premisas:

1. La depresión debe tratarse a pesar de que el paciente esté en situación de consumo activo
2. La adicción debe tratarse aunque el paciente presente un episodio depresivo
3. El consumo de alcohol no debe ser una limitación para el tratamiento de la DMP
4. Los efectos de los antidepresivos son superiores cuando los pacientes presentan una depresión primaria

5. El tratamiento debe contemplar el abordaje farmacológico y el psicoterapéutico.

El tratamiento de la DMP dual debe tener en cuenta ambos trastornos; el tratamiento de la DMP no puede sustituir al tratamiento de la adicción. El tratamiento antidepresivo tiene un impacto limitado en el uso de sustancias; se debe plantear tratamiento concomitante específico para el TUA [263]. La figura 2 indica el algoritmo terapéutico para el tratamiento de la DMP y el TUA concomitante.

FIGURA 2: Algoritmo terapéutico de la DMP y el TUA concomitante.



Es importante destacar que en la mayoría de los países existen dos redes separadas para el tratamiento de las enfermedades mentales y para el tratamiento de las adicciones (modelo de tratamiento paralelo). En muchos casos la abstinencia a sustancias es un requisito fundamental previo al tratamiento de la DMP (modelo de tratamiento secuencial). Actualmente, se recomienda adoptar el modelo integrado donde se realiza un abordaje simultáneo y coordinado de ambos trastornos, el adictivo y el afectivo, con el fin de mejorar la adherencia y la efectividad del tratamiento [264].



2. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los datos de elevada prevalencia y repercusión personal y social de comorbilidad entre DMP y el TUA, el conocimiento a distintos niveles (biológicos, clínicos, terapéuticos) de esta asociación plantea muchas incógnitas,

El estudio de esta comorbilidad es complejo ya que poder identificar y clasificar bien los síntomas y criterios de depresión en pacientes con TUA requiere de gran precisión. Los estudios a nivel sociodemográfico, clínicos y biológicos a menudo tienden a agrupar pacientes comórbidos sin tener en cuenta si la depresión que presenta es primaria o se trata de un trastorno inducido. Además los estudios genéticos que valoran la comorbilidad de ambos trastornos se centran principalmente en sujetos con trastorno por dependencia de alcohol con depresión versus controles, sin que se comparen con muestras con depresión sin consumo alcohol.

Por este motivo, existe menor evidencia entre las similitudes y diferencias a nivel sociodemográfico, clínico y biológico entre la depresión mayor entre dos fenotipos de alcohol específicos como la depresión mayor inducida por alcohol (TDM-IA), que tiene lugar en un momento muy concreto en la evolución del paciente con TUA, y el trastorno depresivo mayor primario (DMP) en pacientes que no presentan un TUA. A pesar que algunos autores propongan que el TDM-IA a largo de la vida del paciente puede reconvertirse en una depresión primaria [225], poder proporcionar mayor evidencia sobre esta entidad intrínsecamente ligada al consumo de alcohol puede aportar conocimiento sobre la comorbilidad de ambos trastornos favoreciendo a una mejor identificación y abordaje de la patología.



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La DMP y el TDM-IA son dos fenotipos distintos de depresión y por lo tanto presentan diferencias en sus variables clínicas, sociodemográficas, familiares y en sus biomarcadores biológicos y genéticos.

3.2. Objetivos

3.2.1 Primario

- Evaluar las diferencias entre la DMP y el TDM-IA.

3.2.2 Secundarios

- Evaluar las diferencias entre las puntuaciones obtenidas de las entrevistas clínicas entre la DMP y el TDM-IA
- Evaluar las diferencias en las variables sociodemográficas y antecedentes familiares entre la DMP y el TDM-IA
- Evaluar las diferencias entre los parámetros de laboratorio entre la DMP y el TDM-IA
- Evaluar diferencias genéticas entre la DMP y el TDM-IA
- Proporcionar una Puntuación de Riesgo Poligénico (Polygenic Risk Score, PRS) entre la DMP y el TDM-IA



4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se basa en un estudio denominado “Report on the comparative analysis of MD and alcohol induced major depression biomarkers” que forma parte del proyecto europeo llamado “MedBioinformatics: Creating medically-driven integrative bioinformatics applications focused on oncology, CNS disorders and their comorbidities” incluido dentro del programa H202 EU.3.1.6. - Health care provision and integrated care, en la temática PHC-32-2014 - Advancing bioinformatics to meet biomedical and clinical needs, de la convocatoria H2020-PHC-2014-two-stage y de régimen de financiación del RIA - Research and Innovation action.

4.1 Diseño

Estudio comparativo entre dos fenotipos de depresión: depresión mayor sin trastorno por uso de sustancias y depresión mayor inducida por alcohol. Es un estudio de diseño observacional y transversal.

4.2 Participantes

Durante el período de noviembre de 2015 a octubre de 2017 se incluyeron en el estudio un total de 80 casos en dos grupos: A) 47 pacientes diagnosticados de DMP y B) 33 pacientes diagnosticados de TDM-IA. Los participantes fueron reclutados de la Unidad Hospitalaria de Desintoxicación, Unidades de Patología Dual, Unidades de Hospitalización de Agudos de Psiquiatría y dispositivos ambulatorios de Salud Mental y Adicciones del Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Parc de Salut Mar (INAD, PSMAR). Tanto el diagnóstico de DMP como el de TDM-IA se realizaron de acuerdo con los criterios del DSM-IV TR.

Los criterios de inclusión incluían individuos de ambos sexos, edad entre 18-65 años y de origen caucásico. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: barrera idiomática o dificultades intelectuales que limitaran la comprensión de las evaluaciones, antecedentes de condiciones patológicas o cualquier tipo de trastorno o enfermedad somática que el investigador considerara inadecuada para el estudio, otro trastorno psiquiátrico concomitante en el eje I y cualquier diagnóstico del trastorno por uso de sustancias (actual o

al largo de la vida, excepto el trastorno por uso de nicotina) (criterios DSM-IV-TR) en el grupo de DMP; y en el grupo TDM-IA cualquier otro diagnóstico de trastorno por uso de sustancias que no fuera trastorno por uso de alcohol o trastorno por uso de nicotina (criterios DSM-IV-TR). Los participantes del grupo TDM-IA fueron reclutados en la unidad de desintoxicación, se incluyeron en el estudio al final de su ingreso (días de promedio de ingreso alrededor de 13); todos recibieron tratamiento farmacológico para prevenir la clínica de síndrome de abstinencia de alcohol y, además, todos los participantes tenían puntuaciones en la Escala de Evaluación de Abstinencia de Alcohol Revisada del Instituto Clínico (CIWA-Ar) [265] por debajo de 10 en el momento de la inclusión en el estudio.

4.3 Procedimiento

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética y Clínica del Parc de Salut Mar (número CEIC: 2015/6012 / I). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada sujeto después tras recibir una descripción completa del estudio y se les diera la oportunidad de discutir cualquier pregunta previamente a la firma del consentimiento e inclusión en el estudio. A los participantes del estudio se les reembolsó con 20 euros por su participación en el estudio.

La participación en este estudio consistió en una única visita de aproximadamente unas 3 horas, donde se entrevistó a los participantes y se recogieron las muestras de sangre.

Las muestras de laboratorio fueron analizadas en el Laboratori de Referència de Catalunya. Las muestras genéticas se almacenaron adecuadamente mediante procedimientos de biobancos acreditados hasta el final del período de reclutamiento y luego se prepararon para el análisis en las instalaciones de UPF-CompOmics. Posteriormente (octubre de 2017) se entregaron muestras biológicas al servicio de Genomics Core Facility del Centro Nacional de Genotipado (CeGen) para la preparación de muestras. Finalmente, los datos genéticos obtenidos de CeGen se compartieron con UPF-CompOmics para su análisis (secuenciación en diciembre de 2017 y genotipado en enero 2018).

4.4 Variables

Todos los participantes fueron entrevistados en persona, por investigadores capacitados. Las variables del estudio se recogieron mediante un cuaderno de recogida de datos (Data

Collection Logbook, DCL) especialmente diseñado para el estudio. A continuación se describen las variables recopiladas para cada participante.

4.4.1 Clínicas

Los participantes fueron evaluados utilizando la versión en español de la Entrevista de investigación psiquiátrica para sustancias y enfermedades mentales (PRISM) [179, 180] de acuerdo con los criterios del “Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales -4ta edición- Texto Revisado” (DSM-IV-TR) [266]. De esta entrevista también se obtuvieron los datos sociodemográficos. Se incluyó un protocolo de antecedentes familiares de depresión. Además, se evaluaron los siguientes parámetros mediante las versiones validadas en español de las siguientes escalas y cuestionarios:

- La gravedad de la DMP se evaluó utilizando la versión validada en español de la “Escala de evaluación para la depresión de Hamilton (HAM-D)” [40], la versión validada en español del “Inventario de depresión de Beck (BDI)” [42] y la versión validada en español de la “Suicide Intent Scale (SSI)” [267].
- La gravedad de la ansiedad se evaluó con la versión validada en español de la “Escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A)” [268] y la versión validada en español del “Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)” [269, 270].
- La personalidad se evaluó con la versión española validada del “Inventario de temperamento y carácter (TCI)” de Cloninger [271]
- Los acontecimientos vitales traumáticos y estresantes se evaluaron con la versión validada en español de la “Lista de Verificación de Estresores Vitales revisada” (LSC-R) [272].

4.4.2 Muestras sanguíneas y análisis

Se recogió un volumen total de 30 mL de sangre de cada participante. Del total, 10 mL se utilizaron para realizar la determinación de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), hormona estimulante del tiroides (TSH), función hepática (bilirrubina, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamilo

transpeptidasa (GGT)) y lípidos (triglicéridos y colesterol). Se decidió obtener y analizar estos parámetros ya que, como se comenta en apartados anteriores, son biomarcadores para la DMP y el TUA que se obtienen de forma sencilla mediante una analítica sanguínea estándar. Los otros 20 mL de sangre que se recogieron fueron utilizados para realizar el análisis genético (10 mL para el estudio de genes candidatos y 10 mL para el GWAS).

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 Variables clínicas

El análisis de los datos clínicos se realizó utilizando el programa SPSS, Versión 23. Se realizó un análisis descriptivo en que se calcularon las frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE). El análisis de la relación entre variables se realizó mediante la prueba de Chi-Cuadrado para variables categóricas y la prueba t-Test de Student (muestras independientes) para variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior al 5% (es decir, $p < 0,05$).

4.5.2 Variables de laboratorio

El análisis de los datos laboratorio se realizó utilizando el programa SPSS, Versión 23. Se acordó presentar los datos en una variable categórica en lugar de los valores continuos porque, para algunos de los parámetros, no había suficientes valores anormales en uno de los grupos (por ejemplo, no había ningún paciente con valores anormales de TSH en el grupo de DMP) y el análisis estadístico para variables continuas, como la prueba t de Student, no se podía utilizar. El cambio de variables continuas a variables categóricas (por ejemplo, TSH normal/anormal) hizo posible analizar los datos utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Además, utilizando la variable categórica pudimos determinar si había más pacientes con resultados anormales en un grupo en comparación con el otro. Finalmente, remarcar que no hubo pacientes con valores por debajo del rango inferior en ninguno de los parámetros analizados. Los parámetros se consideraron anormales cuando el valor estaba por encima del rango más alto según los límites del Laboratorio de Referencia de Catalunya (<https://www.lrc.cat/ca>).

4.5.3 Análisis genético

4.5.3.1 Estudio de genes candidatos

A continuación se detalla el procedimiento de análisis estadístico tanto para la obtención

de los genes seleccionados, como el procedimiento aplicado a las muestras genéticas del estudio de genes candidatos.

Selección de los genes

La selección de los genes analizados en este estudio se llevó a cabo mediante la revisión de la literatura utilizando la base de datos PsyGeNET (Psychiatric disorders Gene association NETwork) (<http://www.psygenet.org/>).

PsyGeNET es una herramienta para el análisis exploratorio de enfermedades psiquiátricas y sus genes asociados [273] desarrollada en el contexto del proyecto MedBioinformatics. PsyGeNET permite la extracción automática de información de la literatura utilizando la herramienta de minería de texto BeFree (<http://ibi.imim.es/befree/>) que posteriormente fue revisada por una serie de expertos en la materia obteniendo, en su última versión, 3.771 asociaciones entre 1.549 genes y 117 enfermedades psiquiátricas que incluyen la DMP, el TUA y los trastornos depresivos inducidos por alcohol entre otros.

Para este proyecto, se realizó un análisis exploratorio aplicando el paquete R psygenet2 (<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/psygenet2r.html>) y algunas funciones adaptadas de comoRbidity del paquete R (https://bitbucket.org/ibi_group/comorbidity). Se utilizaron como entrada los genes PsyGeNET y, adaptando una de las funciones de la primera versión del paquete comoRbidity R, se realizó el análisis de comorbilidad. Los pasos del análisis fueron los siguientes:

- a. Filtrado de genes basado en índice de evidencia: PsyGeNET incluye no solo asociaciones positivas entre genes y enfermedades. Un porcentaje significativo de asociaciones entre genes y enfermedades (~ 30%) contiene al menos una evidencia negativa, es decir, una publicación que respalda que el gen no está asociado a una enfermedad. Para nuestro análisis, solo se consideraron aquellas asociaciones gen-enfermedad que no tuvieran ninguna evidencia negativa (índice de evidencia 1).
- b. Estimación del índice de Jaccard: Teniendo en cuenta solo aquellas asociaciones entre genes y enfermedades con índice de evidencia 1, se realizó el análisis de comorbilidad basado en genes compartidos. Para eso se estimó el Índice Jaccard. El índice de Jaccard,

también conocido como coeficiente de similitud de Jaccard, es una medida estadística utilizada para comparar la similitud de dos conjuntos y se define como el tamaño de la intersección dividido por el tamaño de la unión de los conjuntos de muestra.

- c. Evaluación de significación estadística: Finalmente, para determinar si la asociación entre dos enfermedades estimada por el índice Jaccard era estadísticamente significativa, se aplicó un procedimiento de arranque. Se muestrearon conjuntos de genes aleatorios de tamaño nyp (siendo n, p el número de genes asociados a cada una de las enfermedades, respectivamente) de una población de genes de enfermedades humanas. Estos conjuntos de genes aleatorios (nyp) se utilizaron posteriormente para calcular el índice de Jaccard para ambas enfermedades. Este procedimiento se repitió N veces de arranque (10.000). Finalmente, se calculó el número de veces que se había obtenido un índice de Jaccard para los conjuntos de genes aleatorios mayores que el valor observado del índice de Jaccard y obtuvo su valor p .

Análisis estadístico estudio genes candidatos

a. Procedimiento de secuenciación

a.1) Secuencia de captura dirigida personalizada: Todos los exones de las regiones objetivo se utilizaron para el diseño de la sonda utilizando la herramienta en línea NimbleDesign (<https://design.nimblegen.com>) para generar una biblioteca de sondas de hibridación Nimblegen SeqCap EZ Choice (Roche). El objetivo de captura fue de aproximadamente 182 kb en 397 regiones de interés. Las sondas de captura final cubrieron el 97,0% de las bases objetivo.

a.2) Preparación de la biblioteca: La construcción de la biblioteca y la captura del exoma se realizaron en Genomic Core Facility en la Universitat Pompeu Fabra utilizando el kit de preparación de bibliotecas KAPA HyperPlus (Kapa Biosystems, Wilmington, MA, EE. UU.) y los adaptadores SeqCap EZ (Roche, NimbleGen, Madison WI, EE. UU.), siguiendo el protocolo del fabricante.

a.3) Target capture: Las bibliotecas capturadas previamente se cuantificaron mediante el chip Agilent DNA 1000 en un instrumento Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies,

Santa Clara, CA), después de lo cual se prepararon las muestras. La captura del objetivo personalizado se realizó de acuerdo con SeqCap EZ HyperCap (Roche, NimbleGen, Madison WI, EE. UU.) Y utilizando oligos de bloqueo universal (UBO).

a.4) Secuenciación: La secuenciación se realizó en una plataforma Illumina NextSeq (Illumina, San Diego, CA, EE. UU.) Utilizando el kit de alto rendimiento de 2x150 ciclos.

b. Procedimiento de análisis de asociación

Se realizó un análisis de asociación destinado a probar las diferencias en las frecuencias alélicas entre los dos grupos de muestras utilizando los genotipos obtenidos de un experimento de secuenciación de diana (target sequencing experiment) en un conjunto de 38 genes candidatos. Conociendo los genotipos en un locus genético específico, es posible probar el enriquecimiento de un alelo dado en uno de los dos grupos de muestras bajo investigación. Para el análisis de asociación, se usó una herramienta llamada Plink. Se realizaron 3 pruebas diferentes por separado: i) prueba Chi-cuadrado alélico básico; ii) prueba exacta de Fisher y iii) regresión logística para analizar las diferencias entre los individuos afectados por DMPP y los afectados por DM-IA.

Además de analizar cada variante, también se realizó un análisis de covariables en el modelo logístico. Se incluyeron en el análisis un total de 16 covariables diferentes, todas ellas relacionadas con características clínicas consideradas relevantes para la heredabilidad de la DMP (ver la sección introducción). La Tabla 12 muestra las covariables seleccionadas.

TABLA 12. Covariables seleccionadas en relación a la heredabilidad de la DMP**Covariables relacionadas con la heredabilidad de la DMP**

Sexo
Edad
Fecha de nacimiento
Raza
Antecedentes familiares de depresión
Antecedentes familiares de TUA
Antecedentes familiares de uso de sustancias
Edad inicio de la DMP
Gravedad de la DMP (mediante puntuaciones escalas: HAM-D, BECK y SSI)
Gravedad de la ansiedad (mediante puntuaciones escalas: HAM-A, STAI-R y SATI-E)
Número de tentativas suicidas
Eventos traumáticos y estresantes (mediante puntuación escala: LSC-R)

4.5.3.2 GWAS**a. Procedimiento de genotipado**

El protocolo utilizado en el procesamiento de esta plataforma se detalla en la guía de usuario “Axiom™ 2.0 Assay Manual Workflow”, disponible en www.thermofisher.com. En resumen, el ADN genómico total fue amplificado y fragmentado hasta 25-125 pb. Estos fragmentos fueron purificados y resuspendidos en la solución de hibridación que fue transferida al Instrumento GeneTitan para seguir su procesamiento totalmente automatizado (hibridación en las placas de matriz, tinción, lavado y escaneo). Las imágenes en bruto se procesaron automáticamente y se obtuvieron los genotipos aplicando el algoritmo Axiom, disponible a través del software Axiom Analysis Suite (www.thermofisher.com).

b. Procedimiento de análisis de asociación

Para el análisis GWAS se realizó la misma metodología aplicada para el análisis de asociación de genes candidatos (ver sección 4.5.3.1: análisis de asociación).

4.5.3.3 Puntuación de riesgo poligénico (PRS)

Además de testar los distintos locus por separado, se han implementado varias estrategias para analizar de forma colectiva la contribución de los diferentes sets de variantes genéticas para poder predecir fenotipos obtenidos con el GWAS. Se han usado algoritmos de Puntuación de riesgo poligénico

(PRS) para estudiar si los locus obtenidos tienen un papel relevante que permita diferenciar y discriminar entre las dos muestras, DMP y DM-IA.

Se creó una puntuación basada en el genotipo de las muestras del estudio con los locus obtenidos. La puntuación obtenida de la muestra de depresión inducida se comparó con la puntuación de la muestra de depresión primaria creando un predicción de las variantes estudiadas. Se aplicaron tres estrategias de genotipación y secuenciación de datos:

- PRS utilizando variantes previamente conocidas: Variantes previamente conocidas de Depresión Unipolar (EFO:0003761) o TUA (EFO:0003829) obtenidas a través del “Ensemb Rest API service” (https://rest.ensembl.org/documentation/info/phenotype_accession).
- PRS utilizando datos de estudios de GWAS previos: Creando una alternativa para poder estudiar variantes asociadas basándose en utilizar información obtenida en estudios GWAS previos. Para este análisis se utilizaron dos bases de datos públicas de depresión: Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (<https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads/downloads>) y la UK Biobank Consortium (<https://datashare.is.ed.ac.uk/handle/10283/2951>).
- PRS utilizando GWAS previos y *linkage disequilibrium*: Se realizó un procedimiento de análisis del desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*) de los alelos de riesgo obtenidos en nuestro estudio de GWAS co-segregando con los alelos de riesgo descritos en los GWAS del PGC y del UK Biobank.

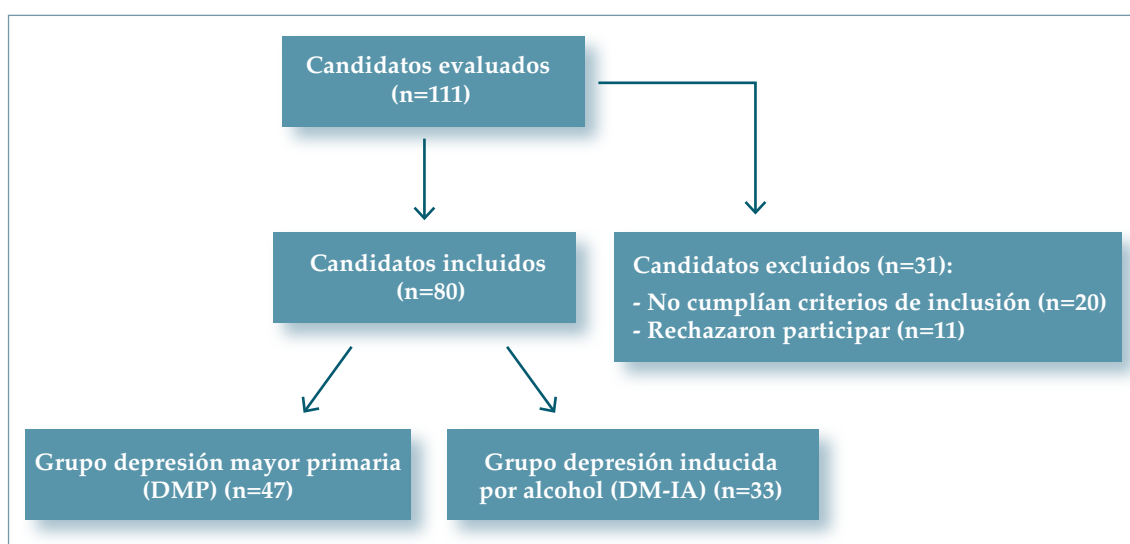
En la primera estrategia, las puntuaciones del PRS se computaron utilizando el logaritmo de las odds ratios de las variantes consideradas. Las segunda y tercera se basan en estrategias basadas en los datos de GWAS anteriores, para los datos de PGC, la puntuación se calculó utilizando el logaritmo de las odds ratios informadas en el GWAS original, mientras que para los datos del UK Biobanc se utilizó el reporte beta. La puntuación se obtuvo sumando entre los SNP considerados el número de alelos de riesgo (0, 1 o 2) en ese SNP multiplicado por la puntuación de ese SNP. Para evaluar el rendimiento, se calculó el Área bajo la curva (AUC) para las predicciones fenotípicas obtenidas para los

distintos conjuntos de datos. Para calcular el AUC, se recolectaron las frecuencias genotípicas observadas para las variantes de interés y se generaron genotipos aleatorios de 10.000 individuos, que deberían representar una población general.

5. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 111 pacientes. Veinte de ellos cumplían algún criterio de exclusión y once se negaron a participar (Figura 3). Un total de 80 participantes fueron incluidos en el estudio, 47 en el grupo de DMP y 33 en el grupo de TDM-IA.

FIGURA 3. Diagrama de inclusión en el estudio



5.1 Resultados Clínicos

5.1.1 Sociodemográficos

Se incluyeron en el estudio un total de 80 participantes, 47 (58.75%) sujetos con DMP y 33 (41.25%) con diagnóstico de DM-IA. Las características demográficas de los participantes del estudio se describen en la tabla 13.

La edad media de la muestra total fue de 50 años (10,33 DE); 50 años (11,32 DE) y 50 años (8,89 DE) en los grupos DMP y TDM-IA respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la edad. El número total de participantes masculinos y femeninos fue similar. Veintinueve del total de participantes (36,3%) estaban casados; mientras que en el grupo DM-IA la mayoría de los participantes estaban divorciados (39,4%). Casi la mitad de los participantes tenían educación superior

(48%), en el grupo con DMP había una mayor proporción de sujetos que tenían educación superior en comparación con los participantes del grupo TDM-IA (57,4% con DMP vs 34,4% con TDM-IA). La mayoría de los participantes estaban recibiendo prestaciones por discapacidad (65,8%). Solo el 27,8% tenía un empleo remunerado al momento de participar en el estudio.

Con respecto a las comorbilidades médicas, se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos ($p=0,026$). Más sujetos del grupo TDM-IA (54,5%) informaron de padecer alguna patología grave en comparación con los participantes con DMP (29,8%). Las comorbilidades incluyeron principalmente cualquier enfermedad hepática y trastornos del metabolismo de los lípidos.

No hubo diferencias significativas entre ellos con respecto a la hospitalización por enfermedad grave. La mayoría de los participantes informaron de estar bajo tratamiento farmacológico, sin diferencias significativas entre el grupo DMP y el grupo DM-IA (100% frente a 96,7% respectivamente; $p = 0,37$).

TABLA 13: Datos sociodemográficos y comorbilidades médicas entre DMP y TDM-IA.

Datos sociodemográficos	Muestra global Media/DE/ Número/ porcentaje (%)	DMP N = 47 (%)	TDM-IA N = 33 (%)	p ^a
Edad (± DE)	50,09 ± 10.33	49,87 ± 11.32	50,39 ± 8.89	0,140b
Sexo				0,678
Hombres	39 (48,8)	22 (46,8)	17 (51,5)	
Mujeres	41 (51,2)	25 (53,2)	16 (48,5)	
Estado Civil				0,292
Soltero	24 (30)	15 (31,9)	9 (27,3)	
Casado	29 (36,3)	20 (42,6)	9 (27,3)	
Separado	23 (28,7)	10 (21,3)	13 (39,4)	
Viudo	4 (5)	2 (4,3)	2 (6,1)	
Vive con				0,736
Vive Solo	25 (31,3)	14 (29,8)	11(33,3)	
Vive con otros	55 (68,7)	33 (70,2)	22 (66,7)	

Nivel educativo				0,41*
Estudios primarios o secundarios	42 (55,5)	20 (42,6)	22 (65,6)	
Estudios superiores	38 (47,5)	27(57,4)	11 (34,4)	
Situación Laboral				0,271
Empleado	22 (27,8)	16 (34)	6 (18,8)	
Desempleado	1 (1,3)	1 (2,1)	0	
Incapacitado	52 (65,8)	27 (57,4)	25 (78,1)	
Jubilado	4 (5,1)	3 (6,4)	1 (3,1)	
Comorbilidades médicas				
Enfermedad grave (EG)	32 (40)	14 (29,8)	18 (54,5)	0,026*
Hospitalización por EGc	31 (96,9)	14 (100)	17 (94,4)	0,370
Medicación actual ^d	75 (98,7)	46 (100)	29 (96,7)	0,213

Notas: aPrueba Chi-cuadrado; bPrueba T de Student ; *Significación ($p < .05$); cn=32; dn=76;

5.1.2 Antecedentes Familiares

Casi el 80% de los participantes con DMP proporcionaron información sobre antecedentes de depresión en miembros de sus familias con diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,042$). Por el contrario, un mayor porcentaje de participantes con TDM-IA informaron de antecedentes familiares de trastornos por consumo de alcohol y sustancias. Un 53% de los pacientes con TDM-IA y 28,3% del grupo de pacientes con DMP informaron de antecedentes familiares de consumo de alcohol ($p = 0,033$). Por último, también se encontraron diferencias para otros antecedentes familiares de trastornos por uso de sustancias (31.3% TDM-IA frente a 8.7% DMP, $p = 0.016$). En la tabla 14 se pueden observar los resultados.

TABLA 14: Antecedentes familiares de depresión, trastorno por uso de alcohol y trastorno por uso de sustancias entre DMP y TDM-IA.

Antecedentes familiares	DMP N = 47 (%)	TDM-IA N = 33 (%)	p ^a
Depresión ^a	35 (79,5)	17 (56,7)	0,042*
Trastorno uso alcohol ^b	13 (28,3)	16 (53,3)	0,033*
Trastorno uso de sustancias ^c	4 (8,7)	10 (31,3)	0,016*

Notas: a Prueba Chi-cuadrado; *Significación ($p < .05$); a n=74;bn= 76; cn=78

5.1.3 Caracterización de consumo de alcohol en pacientes TDM-IA

Las características del Trastorno por uso de alcohol en el grupo TDM-IA se recogieron con la entrevista PRISM. La edad media de inicio del abuso de alcohol fue 33.42 años (12,26 DE) y 37.34 años (12.49 DE) para la dependencia del alcohol. De acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV TR, el 100% de los sujetos cumplían los criterios de dependencia del alcohol al largo de la vida y el 94% durante los últimos 12 meses. La edad media para el primer tratamiento para el Trastorno por uso de alcohol fue a los 37.55 años (15.96 DE).

5.1.4 Depresión

En la tabla 15 se resumen los resultados en relación a la valoración de la DMP. No se encontraron diferencias significativas en la edad media de inicio de la DMP entre los grupos. La edad media en el grupo DMP fue 37.64 (13,53 DE) y 39,18 (11.26 DE) para los pacientes del grupo TDM-IA ($p = 0,593$). Como se informó en la sección de métodos, se utilizaron tres instrumentos para evaluar la gravedad de la DMP mayor: la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D), el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y la Escala de Ideación Suicida (SSI). En el grupo DMP, las puntuaciones medias de HAM-D fueron de 15,64 (10,34 DE), ligeramente inferiores al grupo de DM-IA

(11,88 (7,54 DE)). Las puntuaciones del BDI fueron similares entre los dos grupos. Para los pacientes con DMP, la media fue 22,37 (14,65 DE) y 23,41 (11,59 DE) para los pacientes con TDM-IA. Finalmente, la puntuación media de SSI fue 11,68 (8,12 DE) para los participantes con DMP y 12.36 (8,48 DE) para el grupo TDM-IA; ambos bastante similares también. En conclusión, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los instrumentos que evalúan la gravedad de la DMP.

TABLA 15: Resultados de las variables edad de inicio de la DMP y gravedad de la DMP según las escalas clínicas.

	DMP N=47 (Media ± DE/ Media(%))	TDM-IA N=33 (Media ± DE/Media (%))	P ^a
Edad inicio de depresión (años)	37,64 (13,53)	39,18 (11,26)	0,593
HAM-D	15,64 ±10,34	11,88 ±7,54	0,79
BDI	22,37 ±14,65	23,41 ±11,59	0,739
SSI	11,68 ±8,12	12,36 ±8,48	0,156

Notas: aTest t de Studentt *Significación (p<.05). HAM-D Hamilton Depression Rating Scale, BDI Beck Depression Inventory, SSI Suicidal Ideation Scale

Por otro lado, se investigaron las diferencias entre grupos en relación a los síntomas depresivos mediante los criterios diagnósticos de DSM-IV TR. El DSM-IV TR formula que para realizar el diagnóstico de depresión mayor se precisan cinco (o más) síntomas, de un total de nueve (ver Tabla 16), que deben estar presentes durante un período de 2 semanas y deben representar un cambio significativo respecto del funcionamiento anterior. Al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer. Los nueve criterios se describen en la Tabla 16.

En primer lugar, no hubo diferencias significativas entre los grupos para el primer criterio (estado de ánimo depresivo), mostrando ambos grupos una prevalencia similar de este criterio (97,9% en DMP vs 94,1% en TDM-IA). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas para el segundo criterio (anhedonia). La mayoría de los participantes con DMP (97,9%) informaron de este síntoma, mientras que un número menor de participantes con TDM-IA lo informó (82,4%) (p = 0,014). Se encontraron diferencias significativas en relación al tercer criterio, cambios de peso y / o apetito; Los pacientes con TDM-IA mostraron una mayor prevalencia (91,2%) que los pacientes con DMP (72,3%) (p = 0,036). También hubo diferencias significativas en el octavo criterio (disminución de la capacidad de concentración), más frecuente entre los pacientes con DMP (97,9%) que en el grupo de pacientes TDM-IA (79,4%) (p = 0,006). Finalmente, se encontraron diferencias significativas en los pensamientos recurrentes de muerte (criterio 9), donde el 63,8% de los pacientes con DMP presentaron este criterio y el 29,4% de los pacientes con TDM-IA (p = 0,002). No hubo diferencias significativas en el resto de criterios de depresión.

TABLA 16: Síntomas depresivos según criterios DSM-IV TR entre DMP y TDM-IA.

Criterios de depresión	Todos los participantes ((%)	DMP N = 47 (%)	TDM-IA N = 33 (%)	p ^a
Criterio 1: Ánimo depresivo	78 (96,3)	46 (97,9)	32 (94,1)	0,377
Criterio 2: disminución del interés o placer (anhedonia)	74 (97,9)	46 (97,9)	28 (82,4)	0,014+*
Criterio 3: pérdida o ganancia no intencionada de peso	65 (80,2)	34 (72,3)	31 (91,2)	0,036*
Criterio 4: insomnio o incremento del sueño	70 (86,4)	43 (91,5)	27 (79,4)	0,117
Criterio 5: agitación psicomotriz o retraso psicomotriz	56 (69,1)	34 (72,3)	22 (64,7)	0,463
Criterio 6: fatiga	71 (87,7)	44 (93,6)	27 (79,4)	0,055
Criterio 7: sentimientos de desesperanza o excesiva culpa	71 (87,7)	43 (91,5)	28 (82,4)	0,217
Criterio 8: disminución capacidad pensar o concentrarse	73 (90,1)	46 (97,9)	27 (79,4)	0,006*
Criterio 9: pensamientos recurrentes de muerte	40 (49,4)	30 (63,8)	10 (29,4)	0,002*

Notas: aPrueba Chi-cuadrado ; *Significación (p<.05)

5.1.5 Ansiedad

Las puntuaciones medias de la escala HAM-A fueron muy similares en ambos grupos; 25,22 (14,32 DE) para los pacientes con DMP y 25,67 (12 DE) en el grupo TDM-IA (p = 0,884). El instrumento STAI tiene dos secciones: estado y rasgo. En el grupo DMP, la puntuación media de STAI-Estado fue 28,17 (13,82 DE), ligeramente más alta que en el grupo de TDM-IA, 27,44 (13,78 DE). Al contrario, la puntuación media de STAI-Rasgo en pacientes con DMP fue 30 (13,16 DE) mientras que la puntuación media del grupo TDM-IA fue 32,28 (11,17 DE). No hubo diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los instrumentos que evaluaban la ansiedad. En la tabla 17 se pueden observar los resultados.

TABLA 17: Resultados gravedad de la ansiedad valorado con escalas clínicas entre DMP y TDM-IA.

	DMP N=47 (Media ± DE)	TDM-IA N=33 (Media ± DE)	P ^a
HAM-A	25,22 ±14.32	25,67 ±12	0,884
STAI			
Estado	28,17± 13.82	27,44 ±13.78	0,817
Rasgo	30,00 ±13.16	32,28 ±11.17	0,425

Notas: a Prueba T de Student; *Significación ($p < .05$); HAM-A Hamilton Anxiety Rating Scale, STAI State-Trait Anxiety Inventory.

5.1.6 Personalidad

Las posibles diferencias en cuanto al perfil de personalidad entre los grupos se estudiaron mediante el “Inventario de temperamento y carácter (TCI)” de Cloninger. Este instrumento opera con dimensiones y rasgos de personalidad. Las puntuaciones medias de las dimensiones que componen el temperamento fueron más altas en el grupo TDM-IA. En primer lugar, la puntuación media de “búsqueda de novedad” en el grupo DMP fue 47,38 (11,07 DE) y 50,84 (9,89 DE) en el grupo TDM-IA. En la dimensión de “evitación del daño”, la puntuación media en el grupo DMP fue 54,60 (11,82 DE) y 60,87 (11,61 DE) para los pacientes del grupo TDM-IA. La puntuación media de “dependencia de la recompensa” del grupo DMP fue 43,57 (9,65 DE) y 45,68 (10,66) para los pacientes del grupo TDM-IA. Finalmente, para la dimensión “persistencia”, la puntuación media del grupo DMP fue 44,45 (9,92 DE) y 47,55 (11,62 DE) para los pacientes del grupo TDM-IA. A pesar de esto, no hubo diferencias significativas para las dimensiones de temperamento y carácter entre los grupos.

Además, también se investigaron los rasgos de personalidad de los participantes utilizando el TCI-R (Tabla 18). Hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al rasgo de “desorden” en la dimensión de “búsqueda de novedad” ($p = 0,035$), mostrando que los pacientes con TDM-IA presentaban puntuaciones más altas en comparación con los pacientes con DMP ($51,81 \pm 10,05$ y $46,29 \pm 11,44$, respectivamente). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto al rasgo “conformidad” en dimensión “dependencia de la recompensa”; los pacientes con DMP mostraron una puntuación media más alta ($50,79 \pm 9,41$) que los pacientes con diagnóstico de TDM-IA ($44,87 \pm 13,92$). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,034$).

TABAL 18: Resultados rasgos de personalidad en TCI entre DMP y TDM-IA

Rasgos Personalidad	DMP N=42 (Media ± SD)	DM-IA N=33 (Media ± SD)	P ^a
Búsqueda de la novedad			
Excitabilidad exploratoria (NS1)	47,02 ±13,12	44,81 ±10,11	0,435
Impulsividad (NS2)	52,02 ±8,75	55,52 ±9,57	0,110
Extravagancia (NS3)	46,98 ±10,71	51,32 ±13,40	0,128
Desorden (NS4)	46,29±11,44	51,81 ±10,05	0,035*
Evitación de daño			
Preocupación (HA1)	58,48 ±10,53	59,58 ± 11,56	0,672
Miedo a lo incierto (HA2)	51,93 ±11,79	55,16 ±11,61	0,248
Timidez (HA3)	53,74± 12,16	55,68 ±11,39	0,491
Fatigabilidad (HA4)	60,62 ±10,94	61,39 ±10,94	0,766
Dependencia de la recompensa			
Sentimentalismo (RD1)	45,43 ±10,78	50,45 ±11,72	0,062
Calidez (RD2)	43,81 ±9,53	47,55 ±12,91	0,159
Apego (RD3)	43,57 ±11,53	44,29 ±9,81	0,780
Dependencia/ Conformidad (RD4)	50,79 ±9,41	44,87 ±13,92	0,034*
Persistencia			
Esfuerzo (PS1)	44,45 ±10,26	48,35 ±11,28	0,128
Trabajo (PS2)	42,60 ±10,71	46,29 ±10,91	0,153
Ambición (PS3)	46,52 ±10,11	50,39 ±11,11	0,126
Perfeccionismo (PS4)	48,29 ±10,09	46,26 ±13,04	0,456
Autodirección			
Responsabilidad (SD1)	39,57 ±13,05	37,19 ±13,86	0,456
Orientación (SD2)	40,05 ±11,52	40,74 ±12,46	0,807
Recursos (SD3)	42,17 ±13,65	42,90 ±11,55	0,809
Autoaceptación (SD4)	51,90 ±10,78	49,42 ±9,77	0,315
Congruencia (SD5)	44,19 ±11,70	39,61 ±9,95	0,083
Cooperación			
Tolerancia social (CO1)	44±11,86	46,26 ±14,84	0,472
Empatía (CO2)	46,88 ±11,84	48,52 ±10,71	0,546
Altruismo (CO3)	44,71 ±11,14	45,39 ±13,94	0,819
Compasión (CO4)	49,88 ±11,72	49,13 ±14,16	0,805
Integridad (CO5)	47,02 ±9,44	43,68 ±12	0,186
Autotrascendencia			
Ensimismamiento (ST1)	50,05 ±11,46	51,06± 11,18	0,706
Transpersonalidad (ST2)	46,95 ±9,85	49,84 ±9,87	0,220
Espiritualidad (ST3)	49,9 ±10,72	49,94 ±12,55	0,991

Notas: a Prueba T de Student ; *Significación (p<.05).

5.1.7 Estresores vitales y traumáticos

Finalmente, se compararon las puntuaciones medias del instrumento LSC-R entre los grupos. Los pacientes con diagnóstico de TDM-IA mostraron una puntuación media más alta (14,21 (11,35 DE)) en comparación con los pacientes con DMP: 9,30 (7,38 DE), encontrándose diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,021$). La tabla 19 expone los resultados.

TABLA 19: Resultados eventos traumáticos y adversos con la escala LSC-R entre DMP TDM-IA.

	DMP N=47 (Media ± DE/ Media (%))	TDM-IA N=33 (Media ± DE/Media (%))	P ^a
LSC-R	9,30 (7.38)	14,21 (11.35)	0,021*

Notas: a Prueba T de Student ; *Significnción ($p < .05$); LSC-R Life Stressor Checklist-Revised.

5.2 Resultados biomarcadores laboratorio

Con respecto a los resultados de los parámetros analíticos, los participantes con TDM-IA presentaron resultados anormales significativos en comparación con el grupo de DMP en: TSH ($p = 0,016$), AST ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$), FA ($p = 0,043$) y GGT ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en los resultados de los niveles de PCR, bilirrubina, colesterol y triglicéridos entre los grupos. La tabla 20 muestra el número total de participantes (o porcentaje) con resultados patológicos en ambos grupos.

TABLA 20: Resultados de laboratorio entre DMP y TDM-IA.

Sujetos con valores anormales*			
Parámetros bioquímicos (valores normales)	DMP N (%)	TDM-IA N (%)	P ^a
TSH ^b (10 – 38 mcUI/mL)	0	4 (12,5)	0,016*
Bilirubina ^c (0.2 - 1.2 mg/dL)	2 (5)	4 (12,1)	0,270
AST ^d (UI/L) 10 – 38 UI/L	4 (9,3)	17 (51,5)	<0,001*

ALT ^e (UI/L) 7 - 41 UI/L	14 (32,6)	26 (76,5)	<0,001*
FA ^f (40 - 129 UI/L)	3 (8,6)	9 (27,3)	0,043*
GGT ^g (8 - 61 UI/L)	11 (32,4)	26 (78,8)	<0,001*
Colesterol ^h (50 - 129 mg/dL)	25 (59,5)	16 (48,5)	0,340
Triglicéridos ⁱ (40 - 150 mg/dL)	14 (33,3)	7 (21,9)	0,279
PCR ^j (0 - 0.8 mg/dL)	13 (31,7)	15 (57,7)	0,378

Notas: Ningún paciente presentó valores por debajo del límite inferior en el rango de valores normales para todos los parámetros analizados. Los parámetros fueron considerados anormales cuando el valor estaba por encima del rango superior. a Prueba Chi-cuadrado*Significación ($p < .05$).), Hormona estimuladora de la tiroides (TSH), Alanina transaminasa (ALT), aspartate transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), y gammaglutil transpeptidasa (GGT), Proteína C reactiva (PCR). .bn=76 cn=73 dn=76 en=77 fn=68 gn=67 hn=74 in=74 jn=67.

5.3 Resultados Genéticos

A continuación, se proporciona una descripción detallada de los resultados genéticos. La unidad UPF-CompOmics realizó el proceso de control de calidad tanto en la secuenciación del estudio de genes candidatos como en los datos de GWAS. Después del control de calidad, se obtuvieron un conjunto de variantes genéticas válidas y muestras válidas. Todos los resultados descritos se han calculado sobre los datos que han pasado el control de calidad: 72 muestras y 1.111 variantes polimórficas para el estudio de genes candidatos y 56 muestras y 508.097 variantes para GWAS.

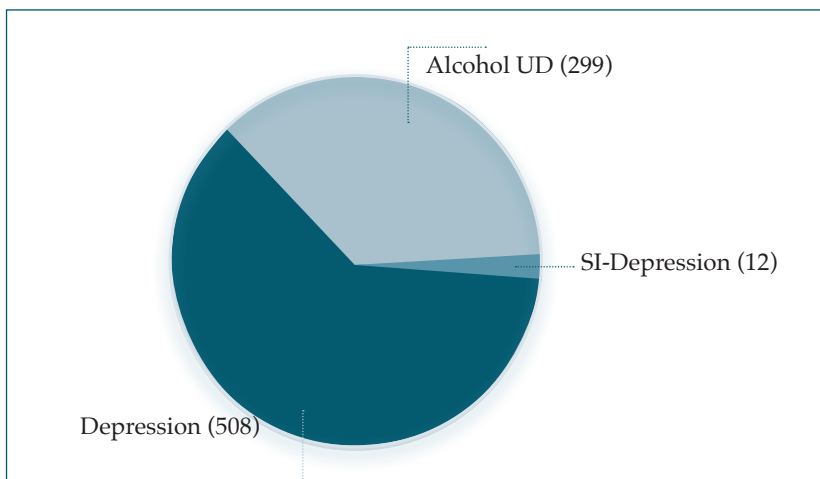
5.3.1 Estudio de genes candidatos

5.3.1.1 Selección genes candidatos

Previo al análisis genético, se realizó una búsqueda inicial de los genes que previamente habían sido asociados a las enfermedades de interés. Para este paso, se utilizó la segunda versión de la base de datos PsyGeNET (<http://www.psygenet.org/>). Específicamente, la segunda versión de PsyGeNET contenía información genética sobre la siguientes categorías diagnósticas: depresión mayor primaria, la depresión inducida por sustancias y el Trastorno por uso de alcohol. En la figura 3 se muestran el número de genes por cada entidad. Se identificaron un total de 508 genes asociados con depresión mayor primaria,

299 asociados con Trastorno por uso de alcohol y 12 genes asociados con depresión inducida por sustancias (Figura 4).

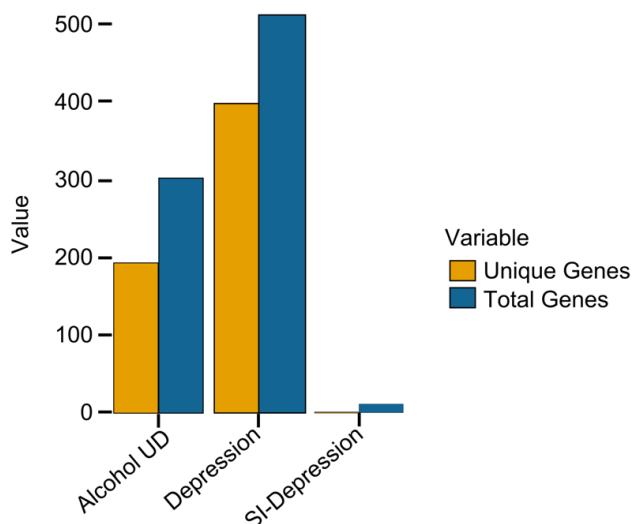
FIGURA 4: Genes relacionados con cada categoría diagnóstica



Notas: Depresión Mayor Primaria (Depression); Trastorno por uso de alcohol (Alcohol UD), Depresión inducida por sustancias (SI-Depression).

Sin embargo, se sabe que algunos genes están asociados con más de un trastorno. Por este motivo, el siguiente paso fue comprobar la especificidad del gen, distinguiendo entre los específicos (Figura 5 barras en amarillo) y los no específicos (Figura 5 barras en azul).

FIGURA 5: Gráfico de barras donde se muestra especificidad de cada categoría diagnóstica distinguiendo genes específicos de los no específicos.



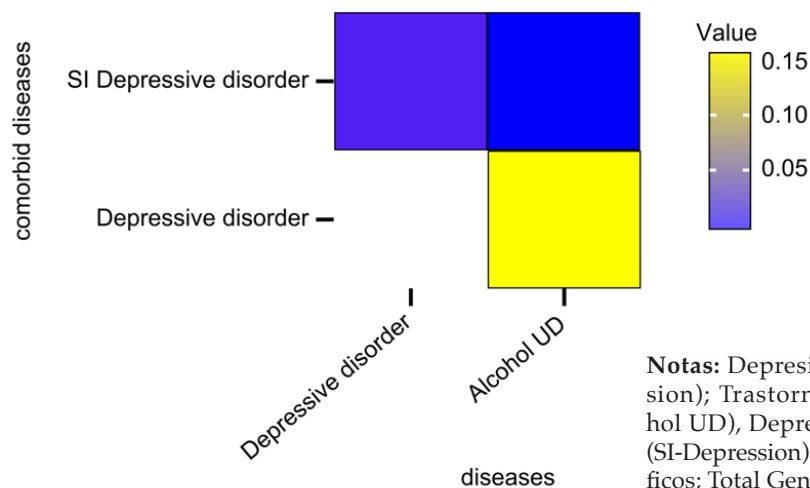
Notas: Depresión Mayor Primaria (Depressive disorder); Trastorno por uso de alcohol (Alcohol UD), Depresión inducida por sustancias (SI Depressive disorder).

Para poder conocer mejor los mecanismos biológicos de estos trastornos y sus comorbilidades (definidos como la coocurrencia de dos trastornos en un mismo paciente más allá de lo esperado teniendo en cuenta la prevalencia individual de cada uno de ellos), y en base a los resultados ilustrado en la Figura 5, en la que se puede ver que algunos genes están asociados con más de un trastorno, se decidió realizar un análisis de genes compartidos (explicado en detalle en la sección métodos 4.5.3.1, selección de genes). La Tabla 21 muestra los resultados en términos de superposición de genes, el índice de Jaccard y valor p. Como se muestra en la tabla, 106 genes se superponen entre el Trastorno por uso de alcohol y la depresión. Los valores de Jaccard para esos pares de enfermedades de interés se muestran en la Figura 6.

TABLA 21: Resultados en términos de superposición de genes, índice de Jaccard y valor p.

Enfermedad A	Enfermedad B	Genes A	Genes B	Genes superpuestos	Índice Jaccard	p
Depresión	Depresión Inducida por sustancias	508	12	11	0,022	0
Trastorno consumo alcohol	Depresión	299	508	106	0,151	0
Trastorno consumo alcohol	Depresión Inducida por sustancias	299	12	4	0,013	0,001

FIGURA 6: Mapa de comorbilidad. Valores del Índice de Jaccard para cada par de enfermedades.



Por tanto, teniendo en cuenta los resultados de PsyGeNET, los resultados de las publicaciones científicas relacionadas con los genes de interés y los criterios de los expertos, se elaboró la lista definitiva de genes candidatos. Se seleccionaron los siguientes 38 genes para el análisis (Tabla 22 A y B):

TABLA 22A: Lista de genes candidatos seleccionados para analizar para depresión.

Sistema serotoninérgico	Sistema Dopaminérgico	Sistema endocannabinoide endógeno	Otros sistemas relacionados con catecolaminas	Vía hipotálamo-hipofisaria-suprarrenal	Otros sistemas
5HTR1A (Serotonin 1A receptor)	DBH (Dopamine beta-hydroxylase)	CNR1 (Cannabinoid receptor 1)	COMT (Catechol-O-methyltransferase)	CRHR1 (Corticotropin releasing hormone receptor 1)	BDNF (Brain derived neurotrophic factor)
5HTR2A (Serotonin 2A receptor)	DRD2 (Dopamine receptor D2)	CNR2 (Cannabinoid receptor 2)	MAO-A (Monoamine oxidase A)		OPRK1 (Opioid receptor kappa 1)
SLC6A2 (Solute carrier family 6 member 2)	ANKK1 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1)	FAAH (Fatty acid amide hydrolase)			PDYN (Prodynorphin)
SLC6A3 (Solute carrier family 6 member 3)	DRD4 (Dopamine receptor D4)				ESR1 (Estrogen receptor 1)
SLC6A4 (Solute carrier family 6 member 4)					ESR2 (Estrogen receptor 2)
TPH1 (Tryptophan hydroxylase 1)					EFR3B (EFR3 homolog B)
TPH2 (Tryptophan hydroxylase 2)					POMC (Proopiomelanocortin)

TABLA 22B: Lista de genes candidatos seleccionados para analizar para Trastorno por uso de alcohol.

ALDH	ADH	CYP
ALDH 2 (Aldedehydrogenase 2 family (mitochondrial))	ADH1(A) (Alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide)	CYP2E1 (cytochrome P450 family 2 subfa- mily E member 1)
ALDH1B1 (Aldehyde dehydrogenase 1 family member B1)	ADH2(B) (Alcohol dehydrogenase 2B)	
ALDH3A1 (Aldehyde dehydrogenase 3 family member A1)	ADH3(C) (Alcohol dehydrogenase 3C)	
ALDH3A2 (Aldehyde dehydrogenase 3 family member A2)	ADH4 (Alcohol dehydrogenase 4 (class II), pi polypeptide)	
ALDH4A1 (Aldehyde dehydrogenase 4 family member A1)	ADH5 (Alcohol dehydrogenase 5 (class III), chi polypeptide)	
ALDH9A1 (Aldehyde dehydrogenase 9 family member A1)	ADH6 (Alcohol dehydrogenase 6 (class V))	
	ADH7 (Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide)	

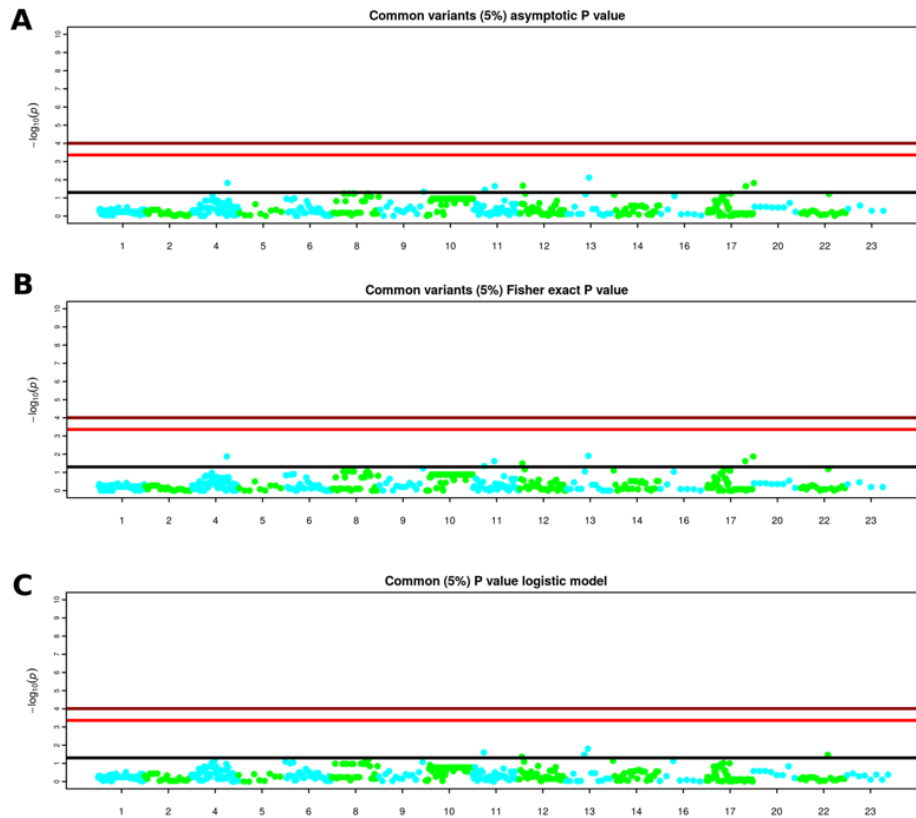
5.3.1.2 Resultados Estudio Genes Candidatos

Se realizó la secuenciación de los 38 genes seleccionados de particular interés. Los datos obtenidos del servicio de secuenciación "UPF-Genomics Core Facility" se filtraron de acuerdo con las mejores prácticas de GATK. Solo las variantes que superaron los umbrales de filtrado estrictos se consideraron para un análisis adicional. Dado que los análisis de asociación generalmente se realizan considerando solo variantes con una frecuencia alta en la población, se filtraron las variantes con una frecuencia inferior al 5% en las muestras secuenciadas. Solo 507 variantes sobrevivieron a estos 2 criterios de filtrado y se consi-

deraron aptos para el análisis de asociación. Como se informó en la sección métodos, se realizaron tres pruebas estadísticas diferentes. Para cada prueba se obtuvo un gráfico Manhattan (Manhattan plot). Un Manhattan plot es un tipo de diagrama de dispersión, generalmente utilizado para mostrar datos con una gran cantidad de puntos -muchos de amplitud distinta de cero y con una distribución de valores de gran magnitud-.

Para interpretar el gráfico, se debe considerar la siguiente información: En el eje Y se presenta el $-\log_{10}$ (valor P) para cada una de las variantes analizadas. En el eje X, cada punto del gráfico representa las variantes comunes. Los puntos de color (verde y azul) se utilizan para distinguir los diferentes conjuntos de variantes de cada gen. La línea horizontal negra representa el valor $p = 0,05$, mientras que las dos líneas rojas representan 2 umbrales de pruebas múltiples diferentes. La línea roja oscura se refiere al valor $p = 0,05 / \text{Número de variantes probadas (507)}$, mientras que el rojo claro se refiere a un umbral de prueba múltiple corregido por el número de bloques de desequilibrio de ligamiento independientes (independent linkage disequilibrium blocks). De hecho, algunas de las variantes comunes utilizadas para el análisis de asociación no son genéticamente independientes y tienden a co-heredarse debido a su proximidad física. Aprovechando los datos genéticos públicos disponibles, se calcularon 121 bloques de desequilibrio de ligamiento independientes (independent linkage disequilibrium blocks) en las regiones re-secuenciadas. La línea de color rojo oscuro en el gráfico de Manhattan representa un umbral de significación de valor $p = 0.05 / 121$. La figura 7 muestra los Manhattan plot obtenidos.

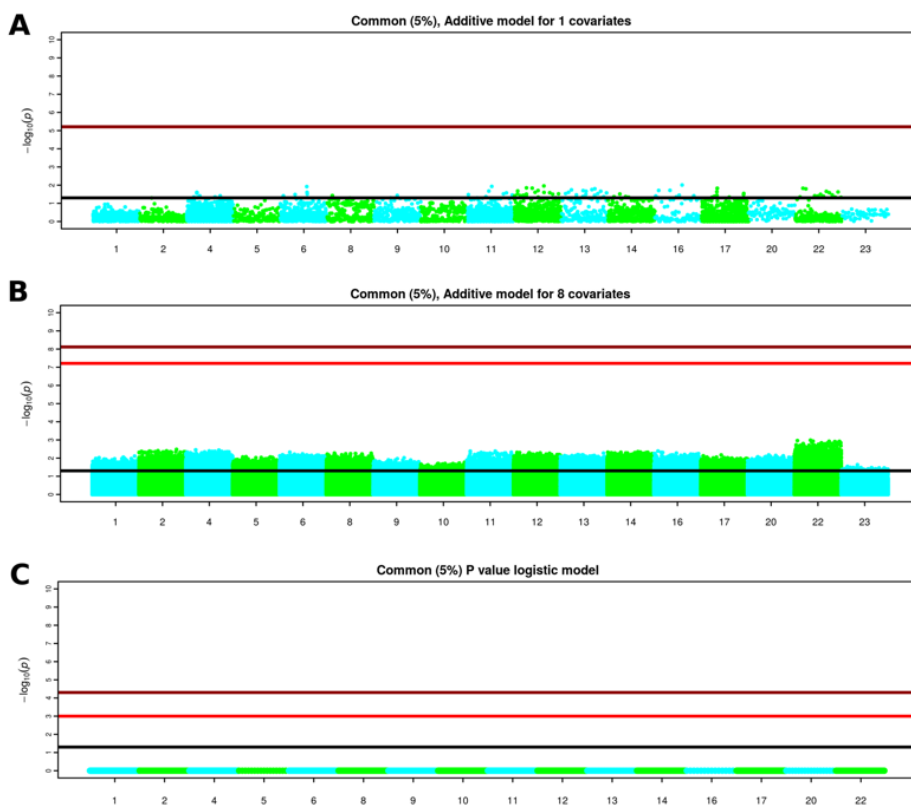
FIGURA 7: Manhattan plot del estudio de genes candidatos. A) Prueba Chi-cuadrado alélico básico; B) Prueba exacta de Fisher y C) Modelo de regresión logística de las 507 variantes comunes obtenidas a partir de datos de secuenciación de genes candidatos.



Notas: Los puntos de color (verde y azul) son los diferentes conjuntos de variantes de cada gen. La línea horizontal negra representa el valor $p=0.05$. Las dos líneas rojas representan 2 umbrales de prueba múltiples diferentes. La línea roja oscura se refiere al valor $P = 0.05 / \text{Número de variantes probadas (507)}$, mientras que el rojo claro se refiere a un umbral de prueba múltiple corregido por el número de bloques de desequilibrio de ligamiento independientes. Los cromosomas mayores de 22 representan cromosomas sexuales y mitocondriales.

Se realizó un análisis de covariables de 16 covariables clínicas en el modelo de regresión logística. Se realizaron todas las combinaciones posibles de 2 a 15 covariables diferentes para cada una de las 507 variantes comunes. En la Figura 8 se muestran los resultados de: cada covariable por separado (Figura 8A), todas las combinaciones de 8 covariables diferentes juntas (Figura 8B) y todas las 16 covariables juntas (Figura 8C).

FIGURA 8: Manhattan plot incluyendo cada covariable en el modelo de regresión logística para 507 variantes comunes de los datos de secuenciación del estudio de genes candidatos. Para cada variante individual se realizó una prueba única para cada combinación de covariables, lo que significa que se realizaron 16, 12, 870 y 1 pruebas diferentes para cada variante representadas en A, B y C, respectivamente.



Notas: Los puntos de color (verde y azul) son los diferentes conjuntos de variantes de cada gen. La línea horizontal negra representa el valor $p=0.05$. Las dos líneas rojas representan 2 umbrales de prueba múltiples diferentes. La línea roja oscura se refiere al valor $P = 0.05 / \text{Número de variantes probadas (507)}$, mientras que el rojo claro se refiere a un umbral de prueba múltiple corregido por el número de bloques de desequilibrio de ligamiento independientes. Los cromosomas mayores de 22 representan cromosomas sexuales y mitocondriales.

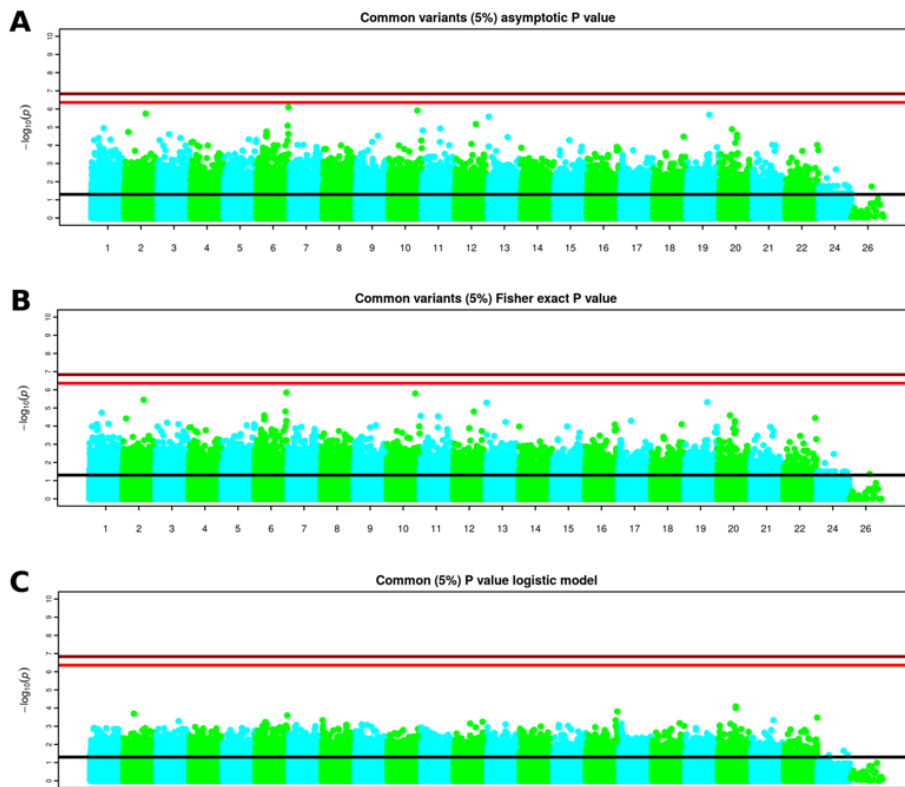
En conclusión, ninguna de las tres pruebas realizadas alcanzó significación más allá de las múltiples correcciones de prueba. Además, ni el uso del análisis de covariables de forma conjunta ni separada ni para ninguna de las posibles combinaciones contribuye a identificar las diferencias genéticas entre los grupos DMP y TDM-IA en el estudio de genes candidatos.

5.3.2 GWAS

Los datos obtenidos del servicio de secuenciación “GECEN” se filtraron de acuerdo con las mejores prácticas de GATK. Solo las variantes que superaron los umbrales de filtrado estrictos se consideraron para un análisis adicional. Dado que los análisis de asociación

generalmente se realizan considerando solo variantes con una frecuencia alta en la población, se filtraron las variantes con una frecuencia inferior al 5% en las muestras secuenciadas. Para cada variante individual, entre las 341.946 variantes comunes para los datos de genotipado, se realizaron 3 pruebas diferentes por separado: i) prueba Chi-cuadrado alélico básico, ii) prueba exacta de Fisher y iii) regresión logística. Se obtuvo un Manhattan plot de cada prueba (Figura 9) (ver en la sección 4.3.2.1 de resultados de genes candidatos para interpretar el diagrama de Manhattan).

FIGURA 9: Manhattan plot del GWAS. A) Prueba Chi-cuadrado alélico básico; B) Prueba exacta de Fisher y C) Modelo de regresión logística de las 341.946 variantes comunes obtenidas a partir de datos de secuenciación de genes candidatos.



Notas: La línea horizontal negra representa un nivel de significación de 0.05. La línea horizontal de color rojo claro representa el umbral de prueba múltiple obtenido considerando el número de loci independientes; la línea horizontal de color rojo oscuro representa el umbral de prueba múltiple obtenido considerando el número total de variantes comunes consideradas. Los cromosomas mayores de 22 representan cromosomas sexuales y mitocondriales.

Para cada prueba se obtuvo la odds-ratio (efecto de las variantes) y los valores P (cuán confiable es la diferencia de frecuencia de alelos observada). Por otro lado, se creó para cada prueba una tabla con la información sobre las variables relevantes (que no alcanzan

significación estadística) en la frecuencia de los alelos entre los dos grupos. Las tablas solo contienen aquellas variantes que muestran mayores diferencias entre grupos. Para cada tabla se informan distintos aspectos (columnas) de acuerdo con la prueba específica realizada. La posición psíquica (Pos) informada en las tablas se refiere a la versión GRCH 38 del Genome Reference Consortium. En las Tablas 23, 24, 25 se enumeran los 20 SNP que muestran los valores P más bajos para la prueba de Chi-cuadrado del alelo básico, la prueba exacta de Fisher y la regresión logística, respectivamente.

TABLAS 23: Prueba Chi-cuadrado del alelo básico.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	Alternative Allele	F_TDM-IA	F_DMP	OR	P
rs73250026	6	165960669	G	A	0.35	0.01429	37,15	7,991E-07
rs12355672	10	123921288	A	G	0.3	0	NA	0,000001204
rs2602186	2	159271306	A	G	0.3421	0.01471	34,84	0,000001802
rs2245046	19	47858424	A	G	0.3684	0.02857	19,83	0,000002057
rs61955462	13	21009654	A	G	0.45	0.07143	10,64	0,000002643
rs76785029	12	94882905	T	C	0.3421	0.02857	17,68	0,000006816
rs77332950	6	162137147	T	C	0.375	0.04412	13	0,000008363
rs11163044	1	81002495	T	C	0.25	0	NA	0,00001147
rs61893521	11	76392642	A	G	0.425	0.07353	9,313	0,0000119
rs73124405	20	20515790	T	G	0.3421	0.0303	16,64	0,00001311
rs10839772	11	1850324	A	G	0.55	0.1571	6,556	0,00001524
rs3130531	6	31206616	A	G	0.7105	0.2794	6,33	0,00001749
rs116179105	2	19494199	A	G	0.2895	0.01471	27,3	0,00001855
rs7772901	6	165959846	C	A	0.475	0.1143	7,012	0,00002349
rs28504201	3	58573163	A	G	0.4	0.07143	8,667	0,00002465
rs73115241	20	38797004	T	C	0.425	0.08571	7,884	0,00002561
rs386580033	6	31091163	A	G	0.2	0.6176	0,1548	0,00002629
rs2771040	9	108152199	G	A	0.4737	0.1143	6,975	0,00003021
rs529060937	6	31091197	G	A	0.2105	0.6286	0,1576	0,00003293
rs73485007	18	74495070	T	C	0,2778	0.01471	25,77	0,00003323

Notas: Chr: Cromosoma, SNP: SNP ID, Pos: posición física (base-pair), F_AI_MD: Frecuencia alelo en TDM-IA, F_Primary MD: Frecuencia del alelo en DMP, OR: Odds ratio, P: valor p.

TABLA 24: Prueba exacta de Fisher.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	Alternative Allele	F_TDM-IA	F_DMP	OR	P
rs73250026	6	165960669	G	A	0,35	0.01429	37.15	0.000001416
rs12355672	10	123921288	A	G	0.3	0	NA	0.000001588
rs2602186	2	159271306	A	G	0.3421	0.01471	34.84	0.000003575
rs2245046	19	47858424	A	G	0.3684	0.02857	19.83	0.000004805
rs61955462	13	21009654	A	G	0.45	0.07143	10.64	0.000005148
rs77332950	6	162137147	T	C	0.375	0.04412	13	0.00001555
rs76785029	12	94882905	T	C	0.3421	0.02857	17.68	0.00001572
rs11163044	1	81002495	T	C	0.25	0	NA	0.00001807
rs386580033	6	31091163	A	G	0.2	0.6176	0.1548	0.00002548
rs73124405	20	20515790	T	G	0.3421	0.0303	16.64	0.00002572
rs10839772	11	1850324	A	G	0.55	0.1571	6.556	0.00002733
rs61893521	11	76392642	A	G	0.425	0.07353	9.313	0.0000293
rs3130531	6	31206616	A	G	0.7105	0.2794	6.33	0.00003134
rs137916	22	50491713	A	G	0.025	0.3529	0.04701	0.00003637
rs116179105	2	19494199	A	G	0.2895	0.01471	27.3	0.00003841
rs529060937	6	31091197	G	A	0.2105	0.6286	0.1576	0.00004234
rs7772901	6	165959846	C	A	0.475	0.1143	7.012	0.00005108
rs915476	17	32288009	C	T	0	0.2857	0	0.00005113
rs73115241	20	38797004	T	C	0.425	0.08571	7.884	0.00005121
rs17780066	13	78448090	T	C	0.2368	0	NA	0.00005933

Notas: Chr: Cromosoma, SNP: SNP ID, Pos: posición física (base-pair), F_AI_MD: Frecuencia alelo en TDM-IA, F_Primary MD: Frecuencia del alelo en DMP, OR: Odds ratio, P: valor p.

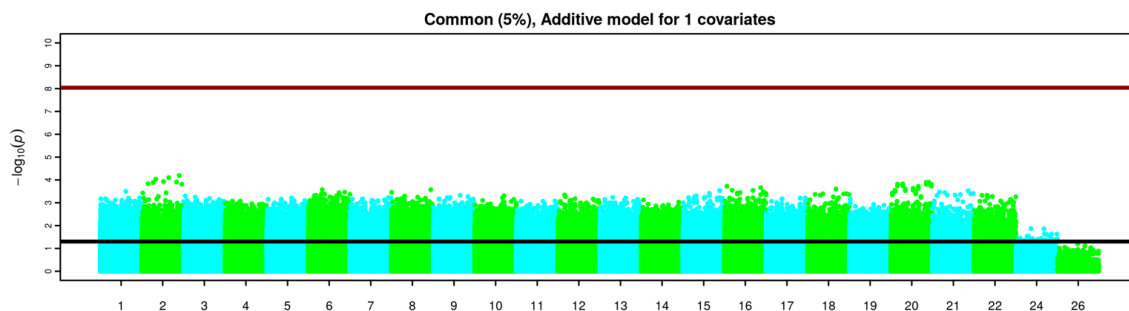
TABLA 25: Regresión logística.

SNP	Chr	Pos	EffectAllele	OR	P
rs73115241	20	38797004	T	14.1	0.00008067
rs6028915	20	38786218	C	13.63	0.0001002
rs9933149	16	87226206	T	0.06377	0.0001541
rs2162380	2	64556555	A	12	0.0002039
rs7772901	6	165959846	C	9.49	0.0002534
rs2301584	22	51171497	A	11.89	0.0003368
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704
rs16843122	3	135278749	C	0.08456	0.0005255
rs4765145	12	124843104	C	0.05933	0.0005727
rs3130531	6	31206616	A	5.473	0.0005918
rs386580033	6	31091163	A	0.1706	0.0006138
rs7407243	18	70010868	G	9.425	0.000684
rs529060937	6	31091197	G	0.1759	0.0007074
rs4913427	12	68631620	T	0.1561	0.0007113
rs499691	6	32194339	T	7.06	0.0007266
rs1048677	17	3564716	G	7.575	0.0007284
rs6046396	20	19852503	G	6.717	0.0007339
rs34058147	13	75567543	G	0.1383	0.0007866

Notas: Chr: Cromosoma, SNP: SNP ID, Pos: posición física (base-pair), F_AI_MD: Frecuencia alelo en TDM-IA, F_Primary MD: Frecuencia del alelo en DMP, OR: Odds ratio, P: valor p.

Además de analizar cada variante individual, como en el caso del estudio de genes candidatos, también se incluyeron covariables en el modelo de regresión logística. Al incluir todas las covariables proporcionadas en el modelo de regresión logística, incluso las diferencias más mínimas entre los dos grupos de muestras desaparecieron, lo que sugiere que la corrección conjunta de todas estas covariables no es útil para identificar las diferencias genéticas entre los dos grupos de individuos de nuestro estudio. Por otro lado, las covariables también se analizaron por separado en la Figura 10 y ninguna de las variantes alcanzó significación estadística. En el caso de GWAS, dado el elevado número de variantes comunes disponibles, no se analizaron todas las posibles combinaciones de covariables, mientras que en el análisis del gen candidato se probaron todas las combinaciones posibles.

FIGURA 10: Manhattan plot incluyendo cada covariable en el modelo de regresión logística para 341,946 variantes comunes. Para cada variante individual se realizó una única prueba para cada covariable, por lo que para cada variante se realizaron 16 pruebas diferentes y cada prueba está representada por un punto en la gráfica de Manhattan.



Nota: La línea horizontal negra representa un nivel de significación de 0.05. La línea horizontal de color rojo claro representa el umbral de prueba múltiple obtenido considerando el número de loci independientes; la línea horizontal de color rojo oscuro representa el umbral de prueba múltiple obtenido considerando el número total de variantes comunes consideradas. Los cromosomas mayores de 22 representan cromosomas sexuales y mitocondriales.

En conclusión, ninguna de las variantes alcanzó significación aunque se observan algunas variantes sugestivas en los cromosomas 2, 6, 10, 13 y 19 en la prueba de chi-cuadrado del alelo básico y la prueba exacta de Fisher (Figura 9A y 9B, Manhattan Plot, figura 8). Curiosamente, las variantes rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 y rs529060937 se encuentran entre las 20 variantes principales para las 3 diferentes pruebas de asociación aplicadas; Además, 17 de los 20 SNP enumerados en la Tabla 23 también están representados en la Tabla 24, lo que significa que la prueba de chi-cuadrado de alelos básicos y la prueba exacta de Fisher producen resultados muy similares. Los análisis de covariables en el modelo de regresión no proporcionan ningún resultado significativo. La Tabla 26 muestra más información de las 5 variantes relevantes.

TABLA 26: Información de las 5 variables genéticas más relevantes.

SNP	Gen	Función	Probeset ID	Genotype Category
rs3130531		intergenic	AX-11435435	PolyHighResolution
rs7772901	PDE10A	intron variant	AX-11644567	PolyHighResolution
rs73115241		intergenic	AX-13511810	PolyHighResolution
rs386580033	PSORS1C1	intron variant	AX-35729741	PolyHighResolution
rs529060937	PSORS1C1	intron variant	AX-35729743	PolyHighResolution

5.3.3 Puntuación de Riesgo Genético

Se presentan los reclutados del PRS del estudio GWAS con 3 estrategias mencionadas en el apartado de métodos.

5.3.3.1 PRS utilizando variantes asociadas conocidas

Inicialmente, se recuperaron 409 y 398 variantes diferentes para la dependencia del alcohol y la depresión unipolar, respectivamente. De estas variantes iniciales, solo 74 y 137 variantes tenían información disponible sobre el alelo de riesgo, la odds ratio y el valor de P de la asociación. Para cada variante asociada conocida, se calculó el desequilibrio de ligamiento (LD) utilizando el servicio Ensembl Rest API (https://rest.ensembl.org/documentation/info/ld_id_get) con el fin de considerar tan solo loci independientes para el PRS. Finalmente, se obtuvieron 131 loci independientes en LD: 39 relacionados con “Dependencia del alcohol” y 92 relacionados con “Depresión unipolar”.

La Figura 11 muestra el poder de predicción de PRS calculada utilizando las 131 variantes. En (B) y (C) se muestran los poderes de predicción relacionados con la dependencia del alcohol y la depresión unipolar, respectivamente. La Figura 12 muestra la PRS en puntajes brutos. El uso conjunto de las 131 variantes no permite diferenciar los dos grupos de muestras (Figura 11A, Figura 12 A). Sorprendentemente, las variantes que se sabe que se asocian a la dependencia del alcohol predicen mejor el fenotipo de los pacientes afectados por depresión primaria (Figura 11 B, Figura 12 B), mientras que las variantes que se sabe que se asocian a la depresión unipolar predicen mejor el fenotipo de los pacientes afectados por depresión mayor inducida por alcohol (Figura 11 C, Figura 12 C).

FIGURA 11: Poder de predicción del PRS calculado utilizando las 131 variantes detectadas en los datos de genotipado en LD con variantes asociadas informadas previamente para la dependencia del alcohol o la depresión unipolar. En (B) se muestran los poderes de predicción con respecto al PRS calculado sobre las 39 variantes relacionadas con la dependencia del alcohol. En (C) se muestran los poderes de predicción con respecto al PRS computada en las 92 variantes relacionadas con la depresión unipolar.

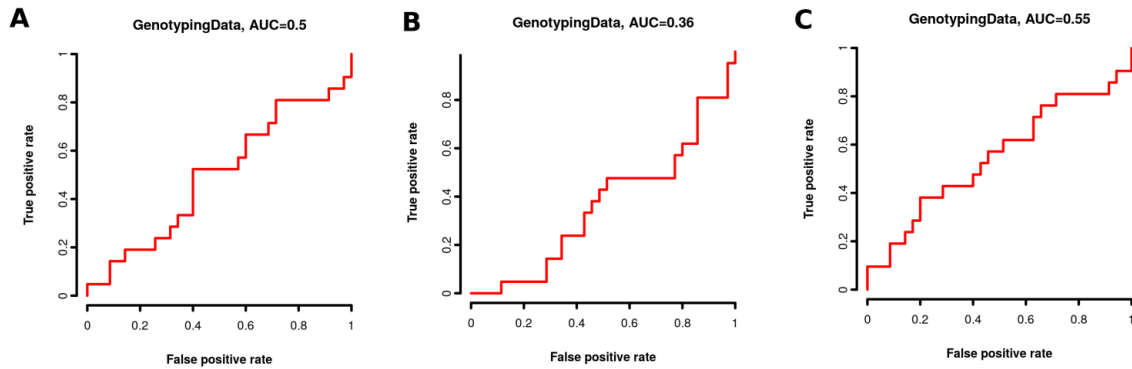
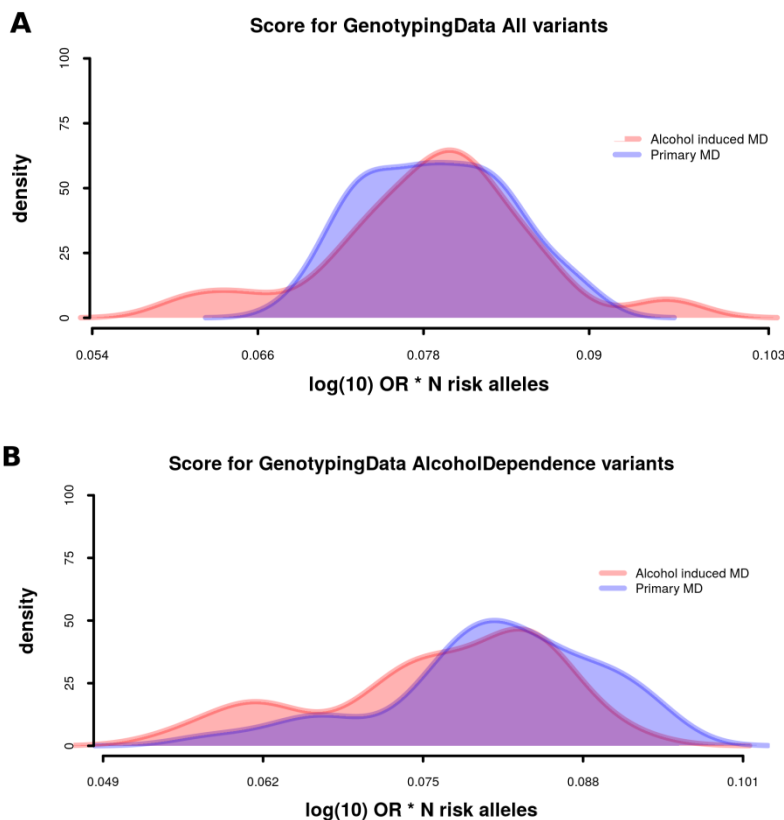
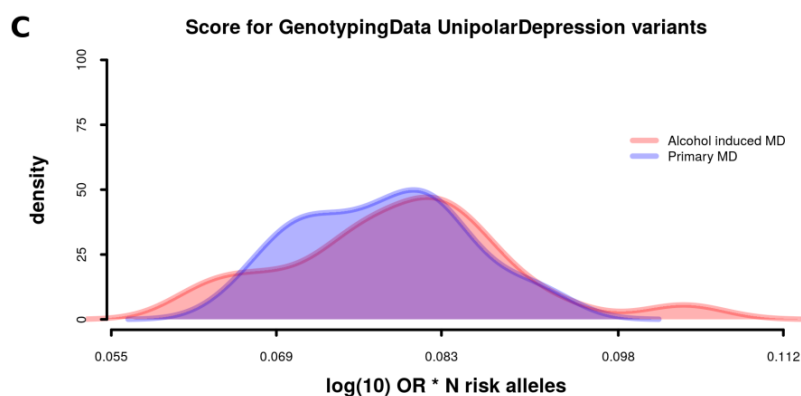


FIGURA 12. PRS calculada utilizando las variantes detectadas en los datos de genotipado del genoma completo que se encuentran en LD con variantes asociadas previamente informadas para la dependencia del alcohol o la depresión unipolar. En (A) se muestra la distribución de las puntuaciones brutas de 131 variantes. En (B) distribución de las puntuaciones brutas considerando 39 variantes relacionadas con la dependencia del alcohol. En (C) la distribución de las puntuaciones brutas al considerar las 92 variantes relacionadas con la depresión unipolar. En violeta se muestran las distribuciones de puntuación de los individuos afectados por depresión primaria, en rojo claro se muestran las distribuciones de puntuación de los pacientes afectados por depresión mayor inducida por el alcohol.



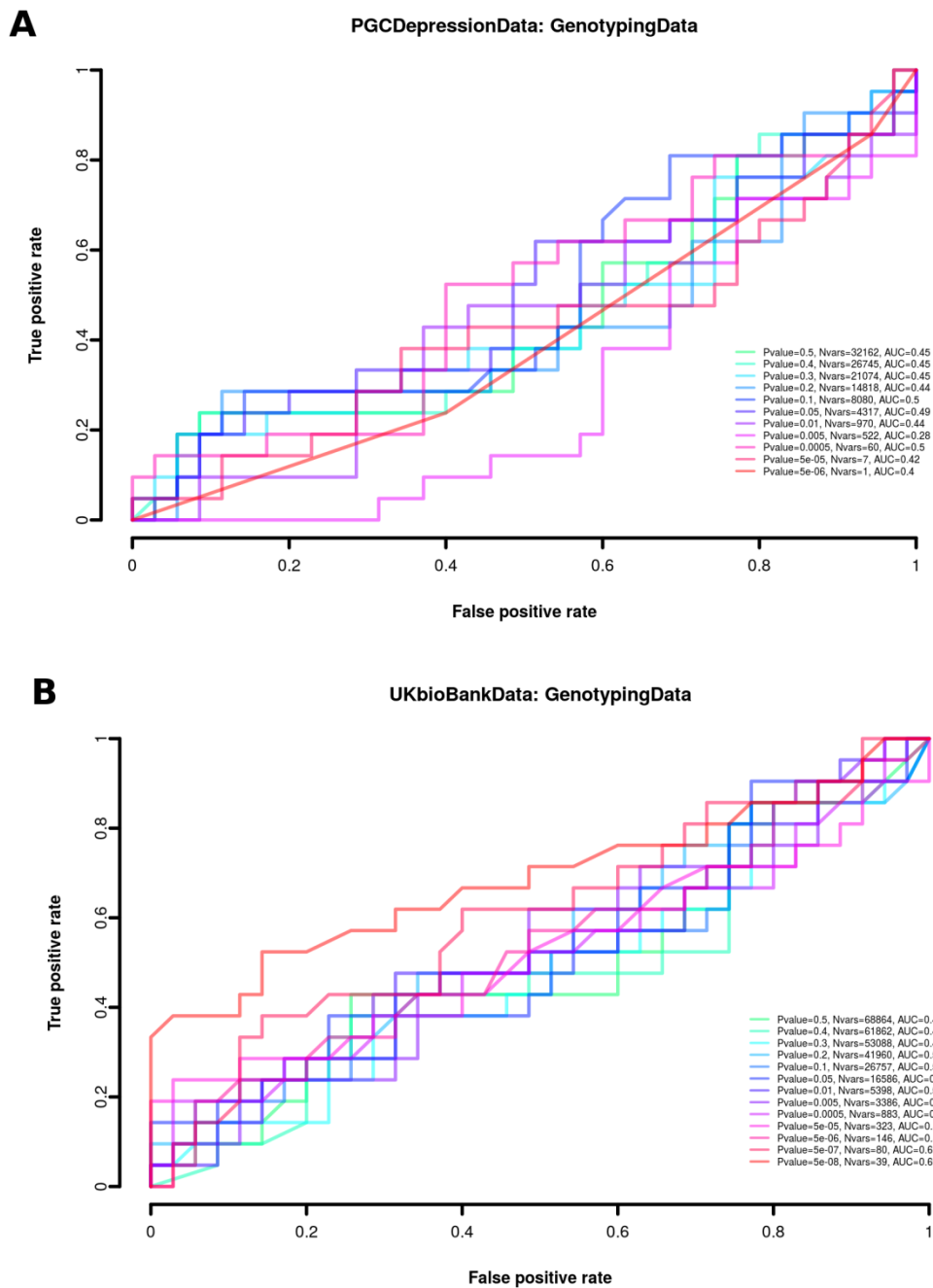


5.3.3.2 PRS utilizando estadísticas de GWAS previos

Del conjunto de datos de PGC se obtuvieron 1.235.109 variantes de 9.240 sujetos con depresión y 9.519 controles sanos. Del conjunto de datos del UK Biobanco se obtuvieron 7 641 986 variantes de un total de 320 000 sujetos para tres fenotipos de depresión: depresión en general, probable trastorno depresivo mayor primario y depresión codificada por la Clasificación Internacional de Enfermedades. Para el PRS sólo se usaron datos del fenotipo “depresión en general”. Se realizó un procedimiento de intersección. Las puntuaciones de riesgo genómico se calcularon en cada uno de los 2 conjuntos de intersección de variantes obtenidos entre las bases de datos y los resultados del GWAS (PGC: 138.256 y UK Biobank: 436.089).

La Figura 13 muestra el PRS calculado en varios valores P. En general, se obtiene un mayor número de variantes cuando se considera el conjunto de datos del UK Biobank en comparación con el del PGC; además, mientras que el PRS computado sobre las variantes obtenidas de los datos del PGC actúa como predictor negativo, las puntuaciones del PRS obtenidas por el UK Biobank tienden a actuar como predictores positivos. La mejor predicción a partir de los datos de PGC se observa al considerar un valor de P de 0,005 (AUC=0,28), que se obtuvo considerando 522 variantes. Por otro lado, la mejor predicción de los datos del UK Biobank se observa al considerar un valor P de 5×10^{-8} (AUC=0.69), obtenido considerando 39 variantes.

FIGURA 13. PRS calculado en varios valores P considerando los datos de genotipado del genoma completo de las estadísticas del PGC (A) o las estadísticas del UK Biobank(B).



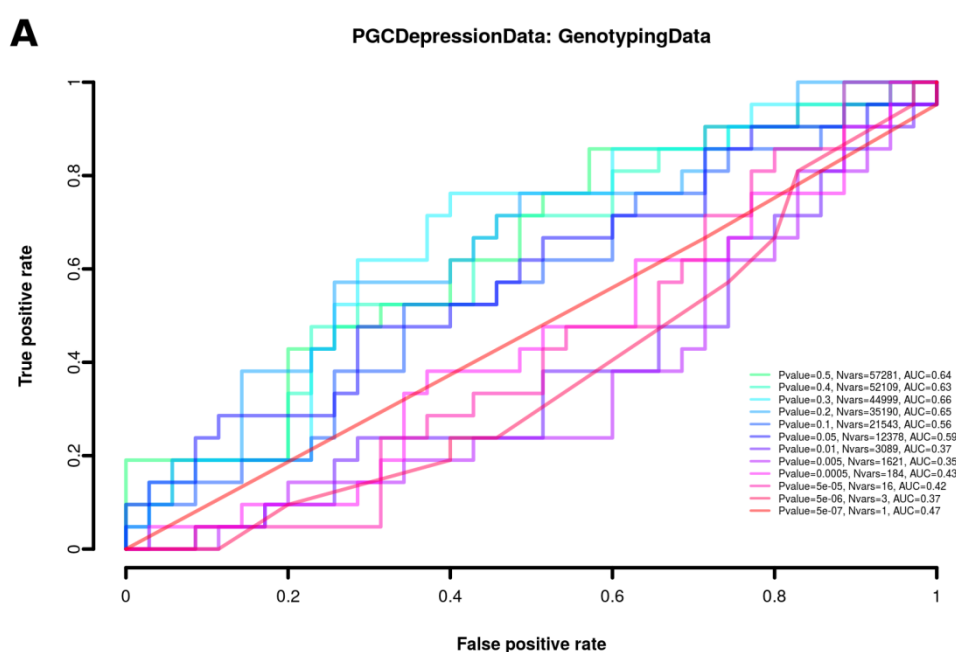
5.3.3.3 PRS utilizando estadísticas de GWAS previos y desequilibrio de ligamiento

Los bloques del LD se calcularon en todo el genoma utilizando los datos de genotipado de HapMap disponibles para la población de ascendencia europea (CEU). Para un bloque válido, se seleccionó la mejor variante para los datos de PGC y de UK Biobank, por separado. Entre todas las variantes del bloque LD, se seleccionó la variante que mostraba

el valor P más bajo en los conjuntos de datos de PGC y UK Biobank, respectivamente. Inicialmente se obtuvieron 148.335 bloques independientes, 124.551 de PGC y 142.152 de UK Biobank.

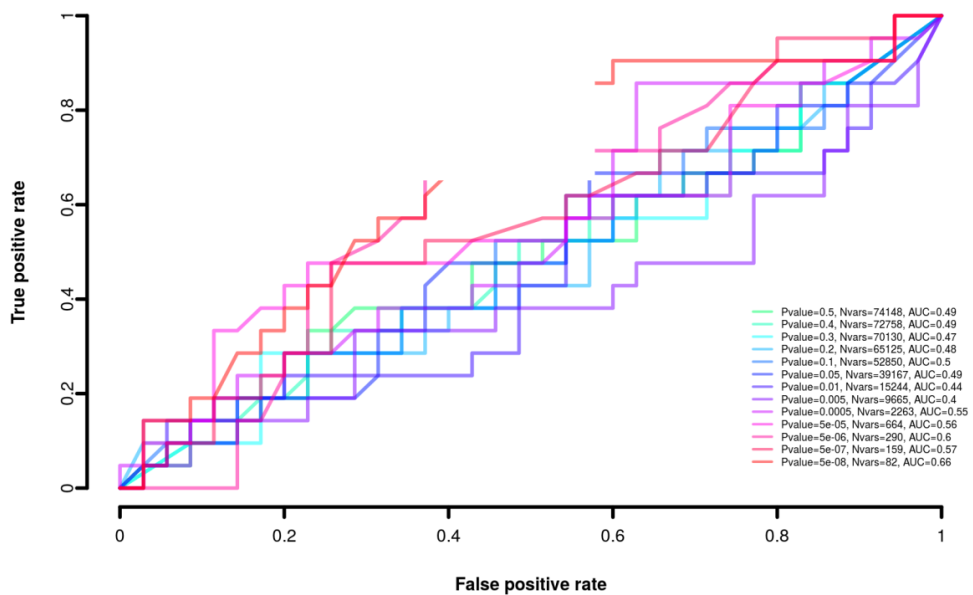
La figura 14 muestra información del LD calculado por el PRS en varios valores P. Una vez más, se obtuvo un mayor número de variantes cuando se consideró el conjunto de datos del UK Biobank en comparación con el del PGC y, en general, se observaron mejores predicciones al utilizar el conjunto de datos del UK Biobank. Se obtuvieron resultados contradictorios al calcular PRS utilizando datos de PGC; mientras que para algunos valores de p los conjuntos de variantes utilizados pudieron predecir positivamente el fenotipo, algunos conjuntos de variantes predijeron negativamente el fenotipo de los sujetos con depresión inducida por el alcohol. Se observan resultados similares con el conjunto de datos del UK Biobank. La mejor predicción a partir de los datos de PGC se obtuvo considerando el valor P de 0,3, que involucró 44.999 variantes y produjo un AUC de 0,66. Curiosamente, con los valores de P 0,005 y 5×10^{-6} , que implicaban 1.621 y 3 variantes, respectivamente, se obtuvo un AUC de 0,35 y 0,37, respectivamente. Por el contrario, la mejor predicción obtenida del conjunto de datos del UK Biobank se informa para el umbral del valor P 5×10^{-8} , para el cual se obtiene un AUC de 0,66 del PRS calculado utilizando 82 variantes.

FIGURA 14. PRS calculado con la información del LD varios valores P considerando los datos de genotipado del GWAS y las estadísticas de PGC (A) o las estadísticas del UK Biobank(B).



B

UKbioBankData: GenotypingData



6. DISCUSIÓN

El TDM-IA es una entidad frecuente y clínicamente relevante que debe caracterizarse mejor para poder facilitar su diagnóstico y abordaje terapéutico. Este estudio ha encontrado características clínicas y biológicas que pueden ayudar a diferenciar el TDM-IA de la DMP y mejorar el conocimiento sobre su etiopatología y también su enfoque terapéutico. Sin embargo, no se han encontrado diferencias genéticas. A continuación se discuten los resultados dividiéndolos en subapartados y finalmente se discuten las limitaciones.

6.1 Clínicos

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que ambos fenotipos de depresión presentan características similares en términos sociodemográficos. No se han encontrado diferencias significativas en edad, sexo, estado civil, nivel educativo y situación laboral entre los dos grupos. Estos resultados apuntan a que ambos grupos de pacientes era comparables entre si y los resultados del resto de las variables analizadas no se deben a diferencias sociodemográficas. Sin embargo, los pacientes con TDM-IA mostraron mayor comorbilidad médica grave que los pacientes con DMP, posiblemente por los efectos relacionados con el consumo de alcohol, lo que es consistente con la literatura previa y expuesto en el introducción de este mismo manuscrito (ver introducción apartado 1.1.3), que informa que presentar un TUA predispone a consecuencias adversas y afecciones médicas como problemas neurológicos, digestivos/hepáticos, cardiovasculares, respiratorios y metabólicos debido a la toxicidad del alcohol [274]. A pesar de ello, el número de hospitalizaciones por comorbilidad física y el uso de tratamiento habitual para dichas comorbilidades no difiere entre los pacientes con DMP ni TDM-IA.

En relación a los antecedentes familiares se han encontrado diferencias significativas en ambos grupos. Los pacientes con DMP mostraron una mayor historia familiar de depresión y los pacientes con TDM-IA mostraron una mayor historia familiar de consumo de alcohol y trastornos por uso de otras sustancias, tal y como respalda la literatura previa [240, 275]. Se conoce que existe un incremento del riesgo de padecer un DMP en la descendencia de aquellos individuos con depresión por lo que se postula que una simple

evaluación de antecedentes familiares de DMP como parte de la atención clínica puede ser un predictor del riesgo a largo plazo [276]. Por otro lado, desde hace años ha quedado respaldado que aquellos individuos con familiares de primer grado con TUA [277] u otros TUS [278] tienen un riesgo sustancial de desarrollar un TUA así como otros trastornos mentales al largo de la vida.

En este estudio, no se han encontrado diferencias entre la edad de inicio de depresión, en las escalas clínicas que evalúan gravedad de la depresión (HAM-D, BDI y SSI), ni en las escalas de gravedad de los síntomas de ansiedad (HAM-A y STAI) entre los pacientes con DMP ni TDM-IA. Los datos no concuerdan con la evidencia actual que determina que la concurrencia del trastorno depresivo en pacientes con Trastorno por uso de alcohol tiene un impacto negativo en la sintomatología [279], incrementando la severidad de la misma, y una peor evolución a nivel global del curso de la depresión pudiéndose incrementar el tiempo hasta alcanzar la remisión [280] si se compara con la DMP. Al tratarse de un estudio transversal, no es el objetivo del mismo poder evaluar si la clínica depresiva en los pacientes en el grupo de TDM-IA precisó de mayor tiempo hasta a la remisión del episodio depresivo respecto al de los pacientes con DMP.

Se identificaron algunas diferencias adicionales en los criterios diagnósticos de depresión mayor según el DSM-IV TR [33]. Se observaron diferencias en 4 de los 9 criterios utilizados para diagnosticar depresión. Los pacientes con TDM-IA cumplían más criterios relacionados con pérdida o ganancia de peso. La alta comorbilidad médica encontrada entre los pacientes TDM-IA puede explicar esta diferencia significativa relacionada con el criterio de cambio de peso [281, 282]. Asimismo, otros autores han encontrado criterios diferenciales entre depresión primaria e inducida asociados al trastorno por consumo de cocaína [283]; sin embargo, estos autores encontraron más “cambios de peso” en el grupo de depresión primaria en comparación con el grupo de depresión inducida. Por el contrario, los pacientes con DMP cumplían más criterios relacionados con anhedonia, pérdida de concentración y pensamientos recurrentes de muerte. Nuestros resultados no concuerdan con otros estudios de comorbilidad depresiva en pacientes con AUD donde estos se caracterizan por niveles más acusados de anhedonia, en comparación con otros dominios de síntomas de depresión [284]. La anhedonia es un síntoma central en la depresión y también está involucrada en los trastornos adictivos [285]. Por este motivo,

tanto estudios animales como en humanos se centran en el papel de la anhedonia como síntoma transdiagnóstico. En este sentido, se han descrito desregulaciones del sistema de recompensa y alteraciones en los circuitos extrapiramidales ventrales en ambos trastornos [234, 286]. Estos hallazgos implican una disfunción aguda dentro de las vías dopaminérgicas mesolímbicas, aunque la causa de tales alteraciones sigue sin estar del todo clara [287]. Por otro lado, se esperaba encontrar diferencias significativas en los criterios de pensamientos de muerte o ser mayor entre el grupo de pacientes TDM-IA debido a que los pacientes con diagnóstico dual presentan mayor gravedad psicopatológica, médica y más ideación suicida [176], pero en esta muestra no se ha detectado tal asociación. Este hallazgo tampoco concuerda que la falta diferencia significativa con la escala que evalúa conducta suicida (SSI) como se ha comentado anteriormente. El entorno de reclutamiento y el hecho de que gran parte de los pacientes con DMP fueran reclutados principalmente de una unidad de hospitalización de agudos psiquiátricos podría explicar el mayor porcentaje de pensamientos de muerte entre los pacientes con DMP (un gran número de pacientes fueron ingresado por ideación o intentos suicidas) si se compara con el entorno de reclutamiento de los pacientes e con TDM-IA (unidad de desintoxicación).

Aunque en general las dimensiones y rasgos de personalidad no mostraron grandes diferencias entre los grupos de pacientes, se han encontrado algunos resultados significativos. El grupo TDM-IA mostró puntuaciones más altas en el rasgo de desorden comprendido en la dimensión de búsqueda de novedad. En esta línea, una revisión sistemática encontró asociaciones entre ciertos rasgos de personalidad y el consumo en atracón - *binge drinking* de alcohol, incluyendo la dimensión búsqueda de sensaciones [288]. El grupo de DMP mostró mayores puntuaciones en el rasgo de dependencia / conformidad (dimensión de dependencia de la recompensa), respaldado por literatura previa que informa asociaciones entre la dependencia de la recompensa y los síntomas depresivos [289].

Finalmente, los pacientes con TDM-IA mostraron mayor puntuación en la escala de eventos estresantes a lo largo de la vida en abuso físico, abuso infantil, violencia de pareja íntima, etc. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios en animales y humanos que informan una asociación entre eventos traumáticos y TUS [89, 290–293].

6.2 Laboratorio

En cuanto a los biomarcadores de laboratorio, no se han detectado diferencias en concentraciones de PCR ni de TSH entre los dos grupos. A pesar de ello, existe evidencia del vínculo estrecho entre el incremento de PCR con el estrés psicológico y la depresión [294] así como la relación entre tiroides y depresión [118]. Tanto un incremento de la producción de hormonas del eje tiroideo como un descenso de la producción se ha relacionado con síntomas psiquiátricos que incluyen depresión. Alrededor del 10% de los sujetos con depresión mayor pueden presentar hipotiroidismo subclínico, definido como niveles elevados de TSH basal y niveles normales de T4 y T3 [295]. Además, niveles de TSH en pacientes deprimidos se han relacionado con la respuesta a los tratamientos antidepressivos, observando que unos niveles más bajos de TSH conectan con una menor activación del eje hipotalámico-pituitario-tiroidal [296] produciendo una peor respuesta al tratamiento. Por último, estudios en animales y humanos han descrito una asociación entre cambios en el eje hipotalámico-pituitario-tiroidal y el TUA [297]; estos cambios parecen normalizarse después de la desintoxicación [298, 299]. El mecanismo relacionado con cambios en las concentraciones de TSH se basa en que el alcohol podría afectar la inhibición por retroalimentación de las hormonas tiroideas por un efecto tóxico directo sobre la glándula tiroides y un aumento compensatorio en la secreción de hormona liberadora de tiroides.

Este estudio ha objetivado diferencias en la alteración de los resultados de enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT y FA), siendo las alteraciones más prevalentes en el grupo de TDM-IA. No hay diferencia en las concentraciones de bilirrubina. Siguiendo en la misma línea que en el caso de las comorbilidades médicas, estos resultados eran esperables debido a una bien establecida asociación entre el consumo de alcohol y la enfermedad hepática [300], que va desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis y el cáncer de hígado. Además, se ha descrito una relación entre enfermedad hepática, TUA y síntomas depresivos [301]; donde el mecanismo subyacente podría estar determinado por procesos inflamatorios que empeoran con consumo de alcohol [302].

Finalmente, en cuanto al perfil de lipídico, se esperaba mayor alteración de colesterol y triglicéridos en pacientes con TDM-IA sin embargo, no se han presentado tales diferencias entre los dos grupos.

6.3 Genéticos

En cuanto a los hallazgos genéticos, el análisis de asociación de una sola variante no produjo ningún resultado significativo en el estudio de genes candidatos o en el GWAS ni al incluir las covariables clínicas (conjuntamente, por separado o combinaciones de ellas). Sin embargo, en el GWAS se identificaron algunas variantes sugerentes: las 5 SNs que tenían los valores de P más bajos para los 3 tipos de análisis estadístico fueron: rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 y rs529060937. Actualmente, ninguno de estos SNP se ha asociado previamente a la depresión ni al Trastorno por uso de alcohol. Para el rs3130531, el alelo T fue más frecuente en el grupo TDM-IA en comparación con el grupo DMP. Este SNP ha sido implicado en enfermedades somáticas como artritis reumatoide [303] y diabetes [304], aunque, hasta el momento, no se ha descrito asociación previa con depresión ni TUA. El rs73115241 es una variante intergénica, ubicada en el cromosoma 20 sin función conocida en la actualidad. El alelo T fue más frecuente en el grupo TDM-IA en comparación con el grupo DMP. El rs7772901, es una variante intrónica; en nuestra muestra, el alelo C fue más prevalente en el grupo TDM-IA que en el grupo de pacientes con DMP. Finalmente, rs386580033 y rs529060937 corresponden ambas a variantes intrónicas, probablemente con función reguladora. En nuestra muestra, el alelo A y G respectivamente fueron más prevalentes en el grupo de DMP que en los pacientes diagnosticados de TDM-IA.

El PRS revela que podrían existir algunas diferencias genéticas entre los individuos afectados por depresión primaria y los pacientes que sufren de depresión inducida por el alcohol. En general las mejores predicciones se obtienen al utilizar la estrategia 2 (PRS con datos estadísticos de GWAS previos). Sin embargo, los resultados deben tomarse con precaución, dado que el tamaño de la muestra es reducido y se requiere la replicación en un conjunto independiente de muestras y/o el uso de métodos de PRS alternativos y más complejos.

6.4 Limitaciones

Los resultados tienen algunas limitaciones que se deben considerar. La principal limitación está relacionada con el reducido tamaño de la muestra y no tener grupos de control para comparar (controles sanos y controles TUA no deprimidos). El análisis realizado no ha mostrado diferencias en las mujeres, pero este hecho podría estar relacionado con el

tamaño de la muestra, que no ha permitido estudiar el efecto del género. Los trastornos depresivos son más frecuentes en mujeres que en hombres, además, la depresión asociada a trastornos adictivos (primarios o inducidos) es más prevalente en mujeres con TUS que en hombres, y más frecuente de lo esperado en mujeres sin TUS [305]. Las diferencias de género en depresión se han reportado en la forma de presentación clínica del trastorno y en la alteración de biomarcadores neurobiológicos [306]. Un mayor tamaño de las muestras podría ayudar a detectar diferencias de género. Respecto a la parte genética, se requiere la replicación en un conjunto independiente de muestras y/o el uso de métodos de PRS alternativos y más complejos. Finalmente, debido a los efectos del consumo de alcohol en las vías inflamatorias que también se han relacionado con la depresión, sería importante replicar estos hallazgos comparando con un grupo de TUA sin depresión. A pesar de estas limitaciones, la precisión en los procesos de fenotipado y genotipado de las muestras es un punto fuerte del estudio.

Como resumen, el TDM-IA tiene implicaciones cruciales tanto para el pronóstico como para los enfoques terapéuticos. En dos metaanálisis previos de tratamientos antidepressivos en depresión comórbida con consumo de sustancias, la falta de respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se explicó por el posible factor de confusión de la presencia de depresión inducida por sustancias en las muestras [242, 243]. En este contexto, la distinción entre DMP y TDM-IA podría ser crucial para mejorar las estrategias y los resultados del tratamiento. Hasta la fecha, el diagnóstico se basa en criterios clínicos [usando DSM-5 el CIE-11] pero aún existe la existencia de biomarcadores específicos para facilitar la identificación del TDM-IA para mejorar el diagnóstico y el manejo clínico. En este sentido, los estudios genéticos que incluyen estudios de expresión, farmacogenómica y epigenética pueden mejorar el diagnóstico, el abordaje terapéutico y el pronóstico de estas enfermedades prevalentes.

Este estudio ha encontrado características clínicas y biológicas que pueden ayudar a los médicos a diferenciar el TDM-IA de la DMP. Además, estos resultados facilitarán futuros estudios para incrementar el conocimiento sobre su etiopatología y su abordaje terapéutico.

7. CONCLUSIONES

Siguiendo los objetivos de esta Tesis, las conclusiones de la misma son:

1. Se ha podido evaluar las posibles diferencias entre la DMP y TDM-IA en parámetros clínicos, analíticos y genéticos. Las muestras no mostraron diferencias significativas en datos sociodemográficos, lo que las hace comparables.
2. Se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos en los antecedentes familiares de depresión, de TUA y otras sustancias
3. Los pacientes del grupo TDM-IA presentaron mayor frecuencia de comorbilidades médicas graves que los del grupo DMP.
4. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la presencia de algunos de los criterios diagnósticos de depresión según el DSM-IV R, la frecuencia de eventos traumáticos durante la vida y algunos rasgos de personalidad (trastorno y dependencia/conformidad).
5. Respecto a los resultados analíticos, se encontraron diferencias en las concentraciones de TSH, enzimas hepáticos y lípidos. Siendo sus concentraciones mayores TDM-IA.
6. No se encontraron diferencias entre grupos en la puntuación de gravedad de los síntomas de depresión y ansiedad, ni en comportamiento suicida.
7. No se encontraron diferencias significativas en los análisis de genes candidatos ni GWAS. Sin embargo, en el GWAS, se hallaron algunas variantes sugerentes que mostraron una tendencia para poder diferenciar ambos fenotipos (rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 y rs529060937).

8. El PRS predijo algunas diferencias genéticas entre individuos diagnosticados con un DMP o un TDM-IA.
9. Aunque este estudio tiene algunas limitaciones relacionadas con el número de participantes, los hallazgos clínicos pueden ayudar a los clínicos a hacer un diagnóstico más preciso de estos dos fenotipos de depresión.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Friedrich, M.J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* 2017, 317, 1517–1517, doi:10.1001/JAMA.2017.3826.
2. Smith, K. Mental health: a world of depression. *Nature* 2014, 515, 181, doi:10.1038/515180A.
3. Ferrari, A. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry* 2022, 9, 137–150, doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3/ATTACHMENT/13E52F88-5D65-478F-843A-2CF574C4DFF4/MMC1.PDF.
4. Vieta, E.; Alonso, J.; Pérez-Sola, V.; Roca, M.; Hernando, T.; Sicras-Mainar, A.; Sicras-Navarro, A.; Herrera, B.; Gabilondo, A. Epidemiology and costs of depressive disorder in Spain: the EPICO study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2021, 50, 93–103, doi:10.1016/J.EURONEURO.2021.04.022.
5. Seligman, F.; Nemeroff, C.B. The interface of depression and cardiovascular disease: Therapeutic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015, 1345, 25–35, doi:10.1111/NYAS.12738.
6. Ménard, C.; Hodes, G.E.; Russo, S.J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 2016, 321, 138–162, doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2015.05.053.
7. Evans-Lacko, S.; Aguilar-Gaxiola, S.; Al-Hamzawi, A.; Alonso, J.; Benjet, C.; Bruffaerts, R.; Chiu, W.T.; Florescu, S.; De Girolamo, G.; Gureje, O.; et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol. Med.* 2018, 48, 1560–1571, doi:10.1017/S0033291717003336.
8. World Health Organization *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.; Poznyak, V., Rekve, D., Eds.; 2018; ISBN 978-92-4-156563-9.
9. Haro, J.M.; Palacín, C.; Vilagut, G.; Martínez, M.; Bernal, M.; Luque, I.; Codony, M.; Dolz, M.; Alonso, J. Prevalence of mental disorders and associated factors: Results from the ESE-MeD-Spain study. *Med. Clin. (Barc).* 2006, 126, 445–451, doi:10.1157/13086324.
10. INEbase / Sociedad / Salud / Estadística de defunciones según la causa de muerte / Resultados Available online: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175 (accessed on Feb 23, 2022).

11. Gabilondo, A.; Rojas-Farreras, S.; Rodríguez, A.; Fernández, A.; Pinto-Meza, A.; Vilagut, G.; Haro, J.M.; Alonso, J. Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. *Psychiatr. Serv.* 2011, 62, 152–161, doi:10.1176/PS.62.2.PSS6202_0152.
12. Lara, E.; Olaya, B.; Garin, N.; Ayuso-Mateos, J.L.; Miret, M.; Moneta, V.; Haro, J.M. Is cognitive impairment associated with suicidality? A population-based study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015, 25, 203–213, doi:10.1016/J.EURONEURO.2014.08.010.
13. Vázquez, F.L.; Blanco, V. Prevalence of DSM-IV major depression among Spanish university students. *J. Am. Coll. Heal.* 2008, 57, 165–172, doi:10.3200/JACH.57.2.165-172.
14. Salvà, J. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. Cite this paper. *Related papers.* 2009, doi:10.1016/j.jad.2009.03.014.
15. Ayuso-Mateos, J.L.; Vázquez-Barquero, J.L.; Dowrick, C.; Lehtinen, V.; Dalgard, O.S.; Casey, P.; Wilkinson, C.; Lasa, L.; Page, H.; Dunn, G.; et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br. J. Psychiatry* 2001, 179, 308–316, doi:10.1192/BJP.179.4.308.
16. Kotzeva, M.; Brandmüller, T.; Önnersfors, Å. Eurostat regional yearbook 2014. 2014.
17. Soriano, J.B.; Rojas-Rueda, D.; Alonso, J.; Antó, J.M.; Cardona, P.J.; Fernández, E.; García-Basteiro, A.L.; Benavides, F.G.; Glenn, S.D.; Krish, V.; et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med. Clin. (Barc).* 2018, 151, 171–190, doi:10.1016/J.MEDCLI.2018.05.011.
18. Serrano, D.; Martí-Lluch, R.; Cárdenas, M.; Solanas, P.; Marrugat, J.; Vilalta-Franch, J.; Garre-Olmo, J. Gender analysis of the frequency and course of depressive disorders and relationship with personality traits in general population: A prospective cohort study. *J. Affect. Disord.* 2022, 302, 241–248, doi:10.1016/J.JAD.2022.01.088.
19. Kessler, R.C.; Bromet, E.J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* 2013, 34, 119, doi:10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-031912-114409.
20. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. *World Heal. Organ.* 2021, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
21. Miret, M.; Caballero, F.F.; Huerta-Ramírez, R.; Moneta, M.V.; Olaya, B.; Chatterji, S.; Haro, J.M.; Ayuso-Mateos, J.L. Factors associated with suicidal ideation and attempts in Spain for different age groups. Prevalence before and after the onset of the economic crisis. *J. Affect. Disord.* 2014, 163, 1–9, doi:10.1016/J.JAD.2014.03.045.
22. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care / Thomas F. Babor ... [et al.] Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205> (accessed on Feb 24, 2022).

23. Santomauro, D.F.; Mantilla Herrera, A.M.; Shadid, J.; Zheng, P.; Ashbaugh, C.; Pigott, D.M.; Abbafati, C.; Adolph, C.; Amlag, J.O.; Aravkin, A.Y.; et al. Articles Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **2021**, doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
24. OMS Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: Organización Mundial da Saúde; 2018. **2018**, 478.
25. European Drug Report 2021: Trends and Developments | www.emcdda.europa.eu Available online: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en (accessed on Feb 24, 2022).
26. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) Available online: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/home.htm> (accessed on Feb 24, 2022).
27. Gual, A.; Segura, L.; Contel, M.; Heather, N.; Colom, J. Audit-3 and audit-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* **2002**, *37*, 591–596, doi:10.1093/ALCALC/37.6.591.
28. Schmidt, R.A.; Genois, R.; Jin, J.; Vigo, D.; Rehm, J.; Rush, B. The early impact of COVID-19 on the incidence, prevalence, and severity of alcohol use and other drugs: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* **2021**, *228*, doi:10.1016/J.DRUGALCDEP.2021.109065.
29. Diccionario de la lengua española | Edición del Tricentenario | RAE - ASALE Available online: <https://dle.rae.es/> (accessed on Feb 25, 2022).
30. Köhler, C.A.; Evangelou, E.; Stubbs, B.; Solmi, M.; Veronese, N.; Belbasis, L.; Bortolato, B.; Melo, M.C.A.; Coelho, C.A.; Fernandes, B.S.; et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J. Psychiatr. Res.* **2018**, *103*, 189–207, doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2018.05.020.
31. Schaakxs, R.; Comijs, H.C.; van der Mast, R.C.; Schoevers, R.A.; Beekman, A.T.F.; Penninx, B.W.J.H. Risk Factors for Depression: Differential Across Age? *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2017**, *25*, 966–977, doi:10.1016/J.JAGP.2017.04.004.
32. Zauszniewski, J.A.; Rong, J.R. Depressive cognitions and psychosocial functioning: a test of Beck's cognitive theory. *Arch. Psychiatr. Nurs.* **1999**, *13*, 286–293, doi:10.1016/S0883-9417(99)80060-0.
33. American Psychiatric Association DSM 5. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.*; Masson: Barcelona, 2013; ISBN 9788498358100.
34. Organización Mundial de la Salud 2022 CIE-11 Guía de Referencia.

35. DSM-IV-TR Handbook of Differential Diagnosis. *DSM-IV-TR Handb. Differ. Diagnosis* **2002**, doi:10.1176/APPI.BOOKS.9781585622658.
36. Whooley, M.A.; Avins, A.L.; Miranda, J.; Browner, W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J. Gen. Intern. Med.* **1997**, *12*, 439–445, doi:10.1046/J.1525-1497.1997.00076.X.
37. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto - GuíaSalud Available online: <https://portal.guiasalud.es/gpc/depression-adulto/> (accessed on Feb 24, 2022).
38. Barley, E.A.; Murray, J.; Walters, P.; Tylee, A. Managing depression in primary care: A meta-synthesis of qualitative and quantitative research from the UK to identify barriers and facilitators. *BMC Fam. Pract.* **2011**, *12*, 1–11, doi:10.1186/1471-2296-12-47/FIGURES/1.
39. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* **1960**, *23*.
40. Ramos-Brieva, J.A.; Cordero Villafáfila, A. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* **1986**, *14*, 324–334.
41. Beck, A.T.; Kovacs, M.; Weissman, A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J. Consult. Clin. Psychol.* **1979**, *47*, 343–52.
42. Sanz, J.; Luis, A.; Carmelo, P.; Resumen, V. CLÍNICA Y SALUD 249 ARTÍCULOS Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general The spanish adaptation of Beck's Depression Inventory-II (BDI-II): 2. Psychometric properties in the general population. **2003**, *14*, 249–280.
43. Martínez Gallardo, R.; Bourgeois, M.; Peyre, F.; Resumen, A.L. Validity study of the Montgomery and Asberg's depression scale.
44. Lobo, A.; Chamorro, L.; Luque, A.; Dal-Ré, R.; Badia, X.; Baró, E.; Lacámara, C.; González-Castro, G.; Gurrea-Escajedo, A.; Elices-Urbano, N.; et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg Depression and Hamilton Anxiety Rating Scales. *Med. Clin. (Barc)*. **2002**, *118*, 493–499, doi:10.1016/S0025-7753(02)72429-9.
45. National Collaborating Centre NCCMH | Royal College of Psychiatrists Available online: <https://www.rcpsych.ac.uk/improving-care/nccmh> (accessed on Feb 24, 2022).
46. Beautrais, A.L. National strategies for the reduction and prevention of suicide. *Crisis* **2005**, *26*, 1–3, doi:10.1027/0227-5910.26.1.1.
47. Nota de Prensa.
48. Español de las Drogas las Adicciones Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, O. Monografía. Alcohol 2021: Consumo y consecuencias.

49. Tristán Antona, C.; Zuza Santacilia, I.; Justo Gil, S.; Pola Ferrández, E.; Campos Esteban, P.; Estirado Gómez, A.; Aránzazu López Franco, M.; Sordo, L.; Córdoba, R.; Gual, A.; et al. MONOGRÁFICO SOBRE EL ALCOHOL. LÍMITES DE CONSUMO DE BAJO RIESGO DE ALCOHOL El fenómeno del botellón. Análisis descriptivo y posibles implicaciones a partir de una muestra de adolescentes gallegos. IBECs | CUIDEN | RECYT | SIIC Data Bases | MEDLINE / Index Medicus | EMBASE / Excerpta Médica | Directorio Ulrich | Social Science Citation iNDEX.
50. Rubio Valladolid, G.; Bermejo Vicedo, J.; Caballero Sánchez-Serrano, M.C.; Santo-Domingo Carrasco, J. [Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in primary care]. *Rev. Clin. Esp.* **1998**, *198*, 11–14.
51. Publications | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism | Surveillance Reports Available online: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance.htm> (accessed on Feb 24, 2022).
52. McCambridge, J.; McAlaney, J.; Rowe, R. Adult consequences of late adolescent alcohol consumption: a systematic review of cohort studies. *PLoS Med.* **2011**, *8*, doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1000413.
53. Chartier, K.G.; Hesselbrock, M.N.; Hesselbrock, V.M. Development and vulnerability factors in adolescent alcohol use. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **2010**, *19*, 493–504, doi:10.1016/J.CHC.2010.03.004.
54. Magnusson, Å.; Göransson, M.; Heilig, M. Early onset alcohol dependence with high density of family history is not “male limited.” *Alcohol* **2010**, *44*, 131–139, doi:10.1016/J.ALCOHOL.2010.01.001.
55. Babor, T.F. Alcohol and Public Policy Group. 2010, doi:10.1111/j.1360-0443.2010.02945.x.
56. Saunders, J.B.; Aasland, O.G.; Babor, T.F.; De, J.R.; Fuente, L.A.; Grant, M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* **1993**, *88*, 791–804.
57. SULLIVAN, J.T.; SYKORA, K.; SCHNEIDERMAN, J.; NARANJO, C.A.; SELLERS, E.M. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br. J. Addict.* **1989**, *84*, 1353–1357, doi:10.1111/J.1360-0443.1989.TB00737.X.
58. NIAAA Reports Project MATCH Main Findings | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) Available online: <https://www.niaaa.nih.gov/news-events/news-releases/niaaa-reports-project-match-main-findings> (accessed on Feb 24, 2022).

59. Lieber, C.S. Medical Disorders of Alcoholism. *http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199510193331607* **2009**, 333, 1058–1065, doi:10.1056/NEJM199510193331607.
60. Room, R.; Babor, T.; Rehm, J. Alcohol and public health. *Lancet* **2005**, 365, 519–530, doi:10.1016/S0140-6736(05)17870-2.
61. Health Organization Regional Office for Europe, W. Prevention of harm caused by alcohol exposure in pregnancy. **2016**.
62. Segal, M. Lithium and the monoamine neurotransmitters in the rat hippocampus. *Nat.* 1974 2505461 **1974**, 250, 71–73, doi:10.1038/250071a0.
63. Geerlings, M.I.; Gerritsen, L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol. Psychiatry* **2017**, 82, 339–350, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2016.12.032.
64. Stetler, C.; Miller, G.E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* **2011**, 73, 114–126, doi:10.1097/PSY.0B013E31820AD12B.
65. Kim, E.Y.; Kim, S.H.; Ha, K.; Lee, H.J.; Yoon, D.H.; Ahn, Y.M. Depression trajectories and the association with metabolic adversities among the middle-aged adults. *J. Affect. Disord.* **2015**, 188, 14–21, doi:10.1016/j.jad.2015.08.024.
66. Cáceda, R.; Griffin, W.S.T.; Delgado, P.L. A probe in the connection between inflammation, cognition and suicide. *J. Psychopharmacol.* **2018**, 32, 482–488, doi:10.1177/0269881118764022.
67. Dowlati, Y.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, H.; Sham, L.; Reim, E.K.; Lanctôt, K.L. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol. Psychiatry* **2010**, 67, 446–457, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2009.09.033.
68. Liu, Y.; Ho, R.C.M.; Mak, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* **2012**, 139, 230–239, doi:10.1016/J.JAD.2011.08.003.
69. Valkanova, V.; Ebmeier, K.P.; Allan, C.L. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* **2013**, 150, 736–744, doi:10.1016/J.JAD.2013.06.004.
70. Egeand, M.; Zunszain, P.A.; Pariante, C.M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. **2015**, doi:10.1038/nrn3855.

71. Molendijk, M.L.; Spinhoven, P.; Polak, M.; Bus, B.A.A.; Penninx, B.W.J.H.; Elzinga, B.M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol. Psychiatry* **2014**, *19*, 791–800, doi:10.1038/MP.2013.105.
72. Schmaal, L.; Veltman, D.J.; Van Erp, T.G.M.; Smann, P.G.; Frodl, T.; Jahanshad, N.; Loehrer, E.; Tiemeier, H.; Hofman, A.; Niessen, W.J.; et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol. Psychiatry* **2016**, *21*, 806, doi:10.1038/MP.2015.69.
73. Kempton, M.J.; Salvador, Z.; Munafo, M.R.; Geddes, J.R.; Simmons, A.; Frangou, S.; Williams, S.C.R. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **2011**, *68*, 675–690, doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2011.60.
74. Cole, J.; Costafreda, S.G.; McGuffin, P.; Fu, C.H.Y. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J. Affect. Disord.* **2011**, *134*, 483–487, doi:10.1016/J.JAD.2011.05.057.
75. Boldrini, M.; Fulmore, C.A.; Tartt, A.N.; Simeon, L.R.; Pavlova, I.; Poposka, V.; Rosoklija, G.B.; Stankov, A.; Arango, V.; Dwork, A.J.; et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* **2018**, *22*, 589-599.e5, doi:10.1016/J.STEM.2018.03.015.
76. Boldrini, M.; Santiago, A.N.; Hen, R.; Dwork, A.J.; Rosoklija, G.B.; Tamir, H.; Arango, V.; John Mann, J. Hippocampal Granule Neuron Number and Dentate Gyrus Volume in Anti-depressant-Treated and Untreated Major Depression. *Neuropsychopharmacol.* **2013**, *38*, 1068–1077, doi:10.1038/npp.2013.5.
77. Hamilton, J.P.; Etkin, A.; Furman, D.J.; Lemus, M.G.; Johnson, R.F.; Gotlib, I.H. Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *Am. J. Psychiatry* **2012**, *169*, 693–703, doi:10.1176/APPI.AJP.2012.11071105/ASSET/IMAGES/LARGE/AJP.169.7.693.F003.JPEG.
78. Pizzagalli, D.A. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2014**, *10*, 393, doi:10.1146/ANNUREV-CLINPSY-050212-185606.
79. Shea, A.; Walsh, C.; MacMillan, H.; Steiner, M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology* **2005**, *30*, 162–178, doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2004.07.001.
80. Nestler, E.J. Epigenetic Mechanisms of Depression. *JAMA psychiatry* **2014**, *71*, 454, doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2013.4291.

81. J. Dinis-Oliveira, R. Oxidative and Non-Oxidative Metabolomics of Ethanol. *Curr. Drug Metab.* **2016**, *17*, 327–335, doi:10.2174/1389200217666160125113806.
82. Ayesta FJ, Rodríguez, S. Farmacodependencias. In *Farmacología humana*; Elsevier-Masson: Barcelona, 2014; pp. 547–567.
83. Colado ML, Alguacil LF, F.M. Drogas de abuso. In *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*; Editorial Médica Panamericana: Madrid, 2018; pp. 325–344.
84. Mihic SJ, Koob, GF, Mayfield J, Harris, R.. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; McGraw-Hill Education: Nueva York, 2018; pp. 421–432.
85. Kranzler, H.R.; Soyka, M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review HHS Public Access. *JAMA* **2018**, *320*, 815–824, doi:10.1001/jama.2018.11406.
86. CP, O. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.*; McGraw-Hill Education: Nueva York, 2018; pp. 433–442.
87. Holford, N.H.G. Clinical Pharmacokinetics of Ethanol. *Clin. Pharmacokinet.* **1987** *135* **2012**, *13*, 273–292, doi:10.2165/00003088-198713050-00001.
88. Nestler, E.J.; Carlezon, W.A. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry* **2006**, *59*, 1151–1159, doi:10.1016/j.biopsych.2005.09.018.
89. Gilpin, N.W.; Weiner, J.L. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes, Brain Behav.* **2017**, *16*, 15–43.
90. Kalivas, P.W.; Volkow, N.D. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162*, 1403–1413, doi:10.1176/APPI.AJP.162.8.1403/ASSET/IMAGES/LARGE/P42F5.JPEG.
91. Volkow, N.D. Drug addiction: The neurobiology of disrupted self-control., doi:10.1016/j.molmed.2006.10.005.
92. Koob, G.F. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **2013**, *13*, 3–30, doi:10.1007/7854_2011_129.
93. Herz, A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. **1997**, *129*, 99–111, doi:10.1007/S002130050169.
94. Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* **2018**, *243*, 213, doi:10.1177/1535370217750088.

95. Bernert, R.A.; Hom, M.A.; Iwata, N.G.; Joiner, T.E. Objectively Assessed Sleep Variability as an Acute Warning Sign of Suicidal Ideation in a Longitudinal Evaluation of Young Adults at High Suicide Risk. *J. Clin. Psychiatry* **2017**, *78*, e678–e687, doi:10.4088/JCP.16M11193.
96. Trivedi, M.H.; Greer, T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J. Affect. Disord.* **2014**, *152–154*, 19–27, doi:10.1016/J.JAD.2013.09.012.
97. Howren, M.B.; Lamkin, D.M.; Suls, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* **2009**, *71*, 171–186, doi:10.1097/PSY.0B013E-3181907C1B.
98. Lopresti, A.L.; Maker, G.L.; Hood, S.D.; Drummond, P.D. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2014**, *48*, 102–111, doi:10.1016/J.PNPBP.2013.09.017.
99. Park, R.J.; Kim, Y.H. Association between high sensitivity CRP and suicidal ideation in the Korean general population. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*, 885–891, doi:10.1016/J.EURONEURO.2017.06.010.
100. Palta, P.; Samuel, L.J.; Miller, E.R.; Szanton, S.L. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom. Med.* **2014**, *76*, 12–19, doi:10.1097/PSY.0000000000000009.
101. Bilici, M.; Efe, H.; Köroğlu, M.A.; Uydu, H.A.; Bekaroğlu, M.; Değer, O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J. Affect. Disord.* **2001**, *64*, 43–51, doi:10.1016/S0165-0327(00)00199-3.
102. Herken, H.; Gürel, A.; Üniversitesi, N.K.; Selek, S. Article in Archives of Medical Research. **2007**, doi:10.1016/j.armed.2006.10.005.
103. Kotan, V.O.; Sarandol, E.; Kirhan, E.; Ozkaya, G.; Kirli, S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: A 24-week follow-up study. **2011**, doi:10.1016/j.pnpbp.2011.03.021.
104. Black, C.N.; Bot, M.; Scheffer, P.G.; Cuijpers, P.; Penninx, B.W.J.H. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **2015**, *51*, 164–175, doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2014.09.025.
105. Maes, M.; Mihaylova, I.; Kubera, M.; Uytterhoeven, M.; Vrydags, N.; Bosmans, E. Cite this paper Related papers. **2010**, doi:10.1016/j.jad.2009.12.014.

106. Sowa-Kućma, M.; Styczeń, K.; Siwek, M.; Misztak, P.; Nowak, R.J.; Dudek, D.; Rybakowski, J.K.; Nowak, G.; Maes, M. Lipid Peroxidation and Immune Biomarkers Are Associated with Major Depression and Its Phenotypes, Including Treatment-Resistant Depression and Melancholia. *Neurotox. Res.* **2018**, *33*, 448–460, doi:10.1007/S12640-017-9835-5.
107. Flatow, J.; Buckley, P.; Miller, B.J. Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia. **2013**, doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.018.
108. Bryleva, E.Y.; Brundin, L. Suicidality and Activation of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **2017**, *31*, doi:10.1007/7854_2016_5.
109. Gabbay, V.; Klein, R.G.; Katz, Y.; Mendoza, S.; Guttman, L.E.; Alonso, C.M.; Babb, J.S.; Hirsch, G.S.; Liebes, L. The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features. *J. Child Psychol. Psychiatry.* **2010**, *51*, 935, doi:10.1111/J.1469-7610.2010.02245.X.
110. Anderson, G.; Maes, M.; Berk, M. Inflammation-related disorders in the tryptophan catabolite pathway in depression and somatization. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* **2012**, *88*, 27–48, doi:10.1016/B978-0-12-398314-5.00002-7.
111. Aydemir, C.; Yalcin, E.S.; Aksaray, S.; Kisa, C.; Yildirim, S.G.; Uzbay, T.; Goka, E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2006**, *30*, 1256–1260, doi:10.1016/J.PNPBP.2006.03.025.
112. Karege, F.; Bondolfi, G.; Gervasoni, N.; Schwald, M.; Aubry, J.M.; Bertschy, G. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol. Psychiatry* **2005**, *57*, 1068–1072, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2005.01.008.
113. Kim, Y.K.; Lee, H.P.; Won, S.D.; Park, E.Y.; Lee, H.Y.; Lee, B.H.; Lee, S.W.; Yoon, D.; Han, C.; Kim, D.J.; et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2007**, *31*, 78–85, doi:10.1016/J.PNPBP.2006.06.024.
114. Schmidt, H.D.; Sangrey, G.R.; Darnell, S.B.; Schassburger, R.L.; Cha, J.H.J.; Pierce, R.C.; Sadrivakili, G. Increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the ventral tegmental area during cocaine abstinence is associated with increased histone acetylation at BDNF exon I-containing promoters. *J. Neurochem.* **2012**, *120*, 202–209, doi:10.1111/J.1471-4159.2011.07571.X.

115. Grudet, C.; Malm, J.; Westrin, Å.; Brundin, L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology* **2014**, *50*, 210–219, doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2014.08.016.
116. Kjærgaard, M.; Waterloo, K.; Wang, C.E.A.; Almås, B.; Figenschau, Y.; Hutchinson, M.S.; Svartberg, J.; Jorde, R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry* **2012**, *201*, 360–368, doi:10.1192/BJP.BP.111.104349.
117. Milaneschi, Y.; Hoogendijk, W.; Lips, P.; Heijboer, A.C.; Schoevers, R.; Van Hemert, A.M.; Beekman, A.T.F.; Smit, J.H.; Penninx, B.W.J.H. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol. Psychiatry* **2014**, *19*, 444–451, doi:10.1038/MP.2013.36.
118. Hage, M.P.; Azar, S.T. The Link between Thyroid Function and Depression. *J. Thyroid Res.* **2012**, *2012*, doi:10.1155/2012/590648.
119. Amini, M.; Runyon, B.A. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J. Gastroenterol.* **2010**, *16*, 4905, doi:10.3748/WJG.V16.I39.4905.
120. Niemelä, O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, doi:10.3390/IJERPH13020166.
121. Ingall, G.B. Alcohol Biomarkers. *Clin. Lab. Med.* **2012**, *32*, 391–406, doi:10.1016/J.CLL.2012.06.003.
122. Hock, B.; Schwarz, M.; Domke, I.; Grunert, V.P.; Wuertemberger, M.; Schiemann, U.; Horster, S.; Limmer, C.; Stecker, G.; Soyka, M. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* **2005**, *100*, 1477–1486, doi:10.1111/J.1360-0443.2005.01216.X.
123. Andersen, A.M.; Pietrzak, R.H.; Kranzler, H.R.; Ma, L.; Zhou, H.; Liu, X.; Kramer, J.; Kuperman, S.; Edenberg, H.J.; Nurnberger, J.I.; et al. Polygenic Scores for Major Depressive Disorder and Risk of Alcohol Dependence. *JAMA psychiatry* **2017**, *74*, 1153–1160, doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.2269.
124. Andresen-Streichert, H.; Müller, A.; Glahn, A.; Skopp, G.; Sterneck, M. M E D I C I N E Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts., doi:10.3238/arztebl.2018.0309.
125. Klop, B.; Rego, A.T. Do; Cabezas, M.C. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr. Opin. Lipidol.* **2013**, *24*, 321–326, doi:10.1097/MOL.0B013E3283606845.
126. Frohlich, J.J. Effects of alcohol on plasma lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta* **1996**, *246*, 39–49, doi:10.1016/0009-8981(96)06225-0.

127. Sullivan, P.F.; Neale, M.C.; Kendler, K.S. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **2000**, *157*, 1552–1562, doi:10.1176/APPI.AJP.157.10.1552.
128. Kendall, K.M.; Rees, E.; Bracher-Smith, M.; Legge, S.; Riglin, L.; Zammit, S.; O'Donovan, M.C.; Owen, M.J.; Jones, I.; Kirov, G.; et al. Association of Rare Copy Number Variants With Risk of Depression. *JAMA Psychiatry* **2019**, *76*, 818–825, doi:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2019.0566.
129. Sullivan, P.F.; De Geus, E.J.C.; Willemsen, G.; James, M.R.; Smit, J.H.; Zandbelt, T.; Arolt, V.; Baune, B.T.; Blackwood, D.; Cichon, S.; et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol. Psychiatry* **2009**, *14*, 359–375, doi:10.1038/MP.2008.125.
130. Hek, K.; Mulder, C.L.; Luijendijk, H.J.; van Duijn, C.M.; Hofman, A.; Uitterlinden, A.G.; Tiemeier, H. The PCLO gene and depressive disorders: replication in a population-based study. *Hum. Mol. Genet.* **2010**, *19*, 731–734, doi:10.1093/HMG/DDP529.
131. Howard, D.M.; Adams, M.J.; Clarke, T.K.; Hafferty, J.D.; Gibson, J.; Shirali, M.; Coleman, J.R.I.; Hagenaars, S.P.; Ward, J.; Wigmore, E.M.; et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat. Neurosci.* **2019**, *22*, 343–352, doi:10.1038/S41593-018-0326-7.
132. Wray, N.R.; Ripke, S.; Mattheisen, M.; Trzaskowski, M.; Byrne, E.M.; Abdellaoui, A.; Adams, M.J.; Agerbo, E.; Air, T.M.; Andlauer, T.M.F.; et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat. Genet.* **2018**, *50*, 668, doi:10.1038/S41588-018-0090-3.
133. Kohli, M.A.; Lucae, S.; Saemann, P.G.; Schmidt, M. V.; Demirkan, A.; Hek, K.; Czamara, D.; Alexander, M.; Salyakina, D.; Ripke, S.; et al. The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. *Neuron* **2011**, *70*, 252–265, doi:10.1016/J.NEURON.2011.04.005.
134. CONVERGE Consortium Sparse whole genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **2015**, *523*, 588–591, doi:10.1038/nature14659.
135. Hyde, C.L.; Nagle, M.W.; Tian, C.; Chen, X.; Paciga, S.; Wendland, J.; Tung, J.; Hinds, D.; Perlis, R.; Winslow, A.. depression in individuals of European descent. *Nat Genet* **2017**, *48*, 1031–1036, doi:10.1038/ng.3623.Identification.
136. Levey, D.F.; Stein, M.B.; Wendt, F.R.; Pathak, G.A.; Zhou, H.; Aslan, M.; Quaden, R.; Harrington, K.M.; Sanacora, G.; McIntosh, A.M.; et al. GWAS of Depression Phenotypes in the Million Veteran Program and Meta-analysis in More than 1.2 Million Participants Yields 178 Independent Risk Loci. *medRxiv* **2020**, 2020.05.18.20100685, doi:10.1101/2020.05.18.20100685.

137. Download Results | Psychiatric Genomics Consortium Available online: <https://www.med.unc.edu/pgc/download-results/> (accessed on Feb 24, 2022).
138. Border, R.; Johnson, E.C.; Evans, L.M.; Smolen, A.; Berley, N.; Sullivan, P.F.; Keller, M.C. No support for historic candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *Am. J. Psychiatry* **2019**, *176*, 376, doi:10.1176/APPI.AJP.2018.18070881.
139. Van der Auwera, S.; Peyrot, W.J.; Milaneschi, Y.; Hertel, J.; Baune, B.; Breen, G.; Byrne, E.; Dunn, E.C.; Fisher, H.; Homuth, G.; et al. GENOME-WIDE GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN DEPRESSION: A SYSTEMATIC EVALUATION OF CANDIDATE GENES. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* **2018**, *177*, 40, doi:10.1002/AJMG.B.32593.
140. Peyrot, W.J.; Van der Auwera, S.; Milaneschi, Y.; Dolan, C. V; Madden, P.A.; Sullivan, P.F.; Strohmaier, J.J.; Ripke, S.; Rietschel, M.; Nivard, M.G.; et al. Does childhood trauma moderate polygenic risk for depression? A meta-analysis of 5,765 subjects 1 from the Psychiatric Genomics Consortium 2 Running title: Childhood trauma and polygenic risk for depression Psychiatric Genomics Consortium. **2017**.
141. Coleman, J.R.I.; Peyrot, W.J.; Purves, K.L.; Davis, K.A.S.; Rayner, C.; Choi, S.W.; Hübel, C.; Gaspar, H.A.; Kan, C.; Van der Auwera, S.; et al. Genome-wide gene-environment analyses of major depressive disorder and reported lifetime traumatic experiences in UK Biobank. *Mol. Psychiatry* **2020**, *25*, 1430–1446, doi:10.1038/S41380-019-0546-6.
142. Verhulst, B.; Neale, M.C.; Kendler, K.S. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 1061, doi:10.1017/S0033291714002165.
143. Deak, J.D.; Miller, A.P.; Gizer, I.R. Genetics of Alcohol Use Disorder: A Review. *Curr. Opin. Psychol.* **2019**, *27*, 56, doi:10.1016/J.COPSYC.2018.07.012.
144. Deak, J.D.; Johnson, E.C. Genetics of substance use disorders: a review. *Psychol. Med.* **2021**, *51*, 2189, doi:10.1017/S0033291721000969.
145. Sanchez-Roige, S.; Palmer, A.A.; Clarke, T.K. Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse. *Biol. Psychiatry* **2020**, *87*, 609, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2019.09.011.
146. Li, D.; Zhao, H.; Gelernter, J. Strong Protective Effect of The Aldehyde Dehydrogenase Gene (ALDH2) 504lys (*2) Allele Against Alcoholism And Alcohol-Induced Medical Diseases in Asians. *Hum. Genet.* **2012**, *131*, 725, doi:10.1007/S00439-011-1116-4.
147. Edenberg, H.J.; Gelernter, J.; Agrawal, A. Genetics of Alcoholism. *Curr. Psychiatry Rep.* **2019**, *21*, 26, doi:10.1007/s11920-019-1008-1.

148. Sulovari, A.; Liu, Z.; Zhu, Z.; Li, D. Genome-wide meta-analysis of copy number variations with alcohol dependence. *Pharmacogenomics J.* **2018**, *18*, 398–405, doi:10.1038/TPJ.2017.35.
149. Zhou, H.; Sealock, J.M.; Sanchez-Roige, S.; Clarke, T.K.; Levey, D.F.; Cheng, Z.; Li, B.; Polimanti, R.; Kember, R.L.; Smith, R.V.; et al. Genome-wide meta-analysis of problematic alcohol use in 435,563 individuals yields insights into biology and relationships with other traits. *Nat. Neurosci.* **2020**, *23*, 809–818, doi:10.1038/S41593-020-0643-5.
150. Jang, H.B.; Go, M.J.; Park, S.I.; Lee, H.J.; Cho, S.B. Chronic heavy alcohol consumption influences the association between genetic variants of GCK or INSR and the development of diabetes in men: A 12-year follow-up study. *Sci. Reports 2019 91* **2019**, *9*, 1–9, doi:10.1038/s41598-019-56011-y.
151. Muench, C.; Schwandt, M.; Jung, J.; Cortes, C.R.; Momenan, R.; Lohoff, F.W. The major depressive disorder GWAS-supported variant rs10514299 in TMEM161B-MEF2C predicts putamen activation during reward processing in alcohol dependence. *Transl. Psychiatry* **2018**, *8*, 131, doi:10.1038/s41398-018-0184-9.
152. Polimanti, R.; Peterson, R.E.; Ong, J.S.; MacGregor, S.; Edwards, A.C.; Clarke, T.K.; Frank, J.; Gerring, Z.; Gillespie, N.A.; Lind, P.A.; et al. Evidence of causal effect of major depression on alcohol dependence: findings from the psychiatric genomics consortium. *Psychol. Med.* **2019**, *49*, 1218, doi:10.1017/S0033291719000667.
153. Heilig, M.; Barbier, E.; Johnstone, A.L.; Tapocik, J.; Meinhardt, M.W.; Pfarr, S.; Wahlestedt, C.; Sommer, W.H. Reprogramming of mPFC transcriptome and function in alcohol dependence. *Genes, Brain Behav.* **2017**, *16*, 86–100, doi:10.1111/GBB.12344.
154. Pucci, M.; Micioni, M.V.; Bonaventura, D.; Wille-Bille, A.; Fernández, M.S.; Maccarrone, M.; Pautassi, R.M. Title: Environmental stressors and alcoholism development: focus on molecular targets and their epigenetic regulation., doi:10.1016/j.neubiorev.2018.07.004.
155. Pandey, S.C.; Kyzar, E.J.; Zhang, H. Epigenetic basis of the dark side of alcohol addiction. *Neuropharmacology* **2017**, *122*, 74–84, doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.02.002.
156. Li, J.J.; Savage, J.E.; Kendler, K.S.; Hickman, M.; Mahedy, L.; Macleod, J.; Kaprio, J.; Rose, R.J.; Dick, D.M. Polygenic Risk, Personality Dimensions, and Adolescent Alcohol Use Problems: A Longitudinal Study. *J. Stud. Alcohol Drugs* **2017**, *78*, 442, doi:10.15288/JSAD.2017.78.442.
157. Bauer, M.; Pfennig, A.; Severus, E.; Whybrow, P.C.; Angst, J.; Möller, H.J.; Adli, M.; Benkert, O.; Bschor, T.; Tadić, A.; et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* **2013**, *14*, 334–385, doi:10.3109/15622975.2013.804195.

158. Gaynes, B.N.; Warden, D.; Trivedi, M.H.; Wisniewski, S.R.; Fava, M.; Rush, A.J. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr. Serv.* **2009**, *60*, 1439–1445, doi:10.1176/PS.2009.60.11.1439/ASSET/IMAGES/LARGE/JZ07F2.JPEG.
159. Roberson, A.M.; Castro, V.M.; Cagan, A.; Perlis, R.H. Antidepressant Nonadherence in Routine Clinical Settings Determined From Discarded Blood Samples. *J. Clin. Psychiatry* **2016**, *77*, 931, doi:10.4088/JCP.14M09612.
160. Carvalho, A.F.; Heilig, M.; Perez, A.; Probst, C.; Rehm, J. Alcohol use disorders. *Lancet (London, England)* **2019**, *394*, 781–792, doi:10.1016/S0140-6736(19)31775-1.
161. Perry, E.C. Inpatient Management of Acute Alcohol Withdrawal Syndrome. *CNS Drugs* **2014**, *28*, 401–410, doi:10.1007/S40263-014-0163-5.
162. Socidrogalcohol | Guía clínica alcohol basada en la evidencia Available online: <https://socidrogalcohol.org/proyecto/guia-clinica-alcohol-basada-en-la-evidencia/> (accessed on Feb 24, 2022).
163. Thomson, A.D.; Marshall, E.J. THE NATURAL HISTORY AND PATHOPHYSIOLOGY OF WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY AND KORSAKOFF'S PSYCHOSIS. *Alcohol Alcohol.* **2006**, *41*, 151–158, doi:10.1093/ALCALC/AGH249.
164. Jonas, D.E.; Amick, H.R.; Feltner, C.; Bobashev, G.; Thomas, K.; Wines, R.; Kim, M.M.; Shanahan, E.; Gass, C.E.; Rowe, C.J.; et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2014**, *311*, 1889–1900, doi:10.1001/JAMA.2014.3628.
165. Rösner, S.; Hackl-Herrwerth, A.; Leucht, S.; Lehert, P.; Vecchi, S.; Soyka, M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane database Syst. Rev.* **2010**, doi:10.1002/14651858.CD004332.PUB2.
166. Rösner, S.; Hackl-Herrwerth, A.; Leucht, S.; Vecchi, S.; Srisurapanont, M.; Soyka, M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane database Syst. Rev.* **2010**, doi:10.1002/14651858.CD001867.PUB3.
167. Kranzler, H.R.; Feinn, R.; Morris, P.; Hartwell, E.E. A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. *Addiction* **2019**, *114*, 1547–1555, doi:10.1111/ADD.14655.
168. Bschor, T.; Henssler, J.; Müller, M.; Baethge, C. Baclofen for alcohol use disorder—a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 232–242, doi:10.1111/ACPS.12905.
169. Guglielmo, R.; Martinotti, G.; Quatralo, M.; Ioime, L.; Kadilli, I.; Di Nicola, M.; Janiri, L. Topiramate in Alcohol Use Disorders: Review and Update. *CNS Drugs* **2015**, *29*, 383–395, doi:10.1007/S40263-015-0244-0.

170. Gandhi, K.D.; Mansukhani, M.P.; Karpyak, V.M.; Schneekloth, T.D.; Wang, Z.; Kolla, B.P. The Impact of Varenicline on Alcohol Consumption in Subjects With Alcohol Use Disorders: Systematic Review and Meta-Analyses. *J. Clin. Psychiatry* **2020**, *81*, 22103, doi:10.4088/JCP.19R12924.
171. Myrick, H.; Anton, R.F.; Li, X.; Henderson, S.; Randall, P.K.; Voronin, K. Effect of naltrexone and ondansetron on alcohol cue-induced activation of the ventral striatum in alcohol-dependent people. *Arch. Gen. Psychiatry* **2008**, *65*, 466–475, doi:10.1001/ARCHPSYC.65.4.466.
172. van den Brink, W.; Addolorato, G.; Aubin, H.J.; Benyamina, A.; Caputo, F.; Dematteis, M.; Gual, A.; Lesch, O.M.; Mann, K.; Maremmani, I.; et al. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict. Biol.* **2018**, *23*, 969–986, doi:10.1111/ADB.12645.
173. Magill, M.; Gaume, J.; Apodaca, T.R.; Walthers, J.; Mastroleo, N.R.; Borsari, B.; Longabaugh, R. The Technical Hypothesis of Motivational Interviewing: A Meta-Analysis of MI's Key Causal Model. *J Consult Clin Psychol* **2014**, *82*, 973–983, doi:10.1037/a0036833.
174. Martin, G.W.; Rehm, J. The effectiveness of psychosocial modalities in the treatment of alcohol problems in adults: a review of the evidence. *Can. J. Psychiatry.* **2012**, *57*, 350–358, doi:10.1177/070674371205700604.
175. Feinstein, A.R. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J. Chronic Dis.* **1970**, *23*, 455–468, doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
176. Torrens, M.; Mestre-Pintó, J.-I.; Domingo-Salvany, A.; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe.*; Publications Office, 2015; ISBN 9789291688340.
177. Volkow, N.D.; Koob, G.F.; McLellan, A.T. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 363–371, doi:10.1056/NEJMRA1511480/SUPPL_FILE/NEJMRA1511480_DISCLOSURES.PDF.
178. Torrens, M.; Rossi, P. Mood Disorders and Addiction. In *Co-occurring Addictive and Psychiatric Disorders*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2015; pp. 103–117.
179. Hasin, D.S.; Samet, W.E.; Nunes, J.; Meydan, K.; Matseoane, B.A.R.; Waxman, B.A. Diagnosis of Comorbid Psychiatric Disorders in Substance Users Assessed With the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am J Psychiatry* **2006**, *163*, 1634.
180. Torrens, M.; Serrano, D.; Astals, M.; Pérez-Domínguez, G.; Martín-Santos, R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the psychiatric research interview for substance and mental disorders and the structured clinical interview for DSM-IV. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 1231–1237, doi:10.1176/appi.ajp.161.7.1231.

181. Torrens, M.; Martínez-Sanvisens, D.; Martínez-Riera, R.; Bulbena, A.; Szerman, N.; Ruiz, P. Dual Diagnosis: Focusing on depression and recommendations for treatment. *Addict. Disord. Their Treat.* **2011**, *10*, 50–59, doi:10.1097/ADT.0b013e318215f322.
182. Lai, H.M.X.; Cleary, M.; Sitharthan, T.; Hunt, G.E. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* **2015**, *154*, 1–13, doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.
183. American Psychiatric Association *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*; Masson.; Barcelona, 1994;
184. Hasin, D.S.; Trautman, K.D.; Miele, G.M.; Samet, S.; Smith, M.; Endicott, J. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am. J. Psychiatry* **1996**, *153*, 1195–1201, doi:10.1176/ajp.153.9.1195.
185. Torrens, M.; Gilchrist, G.; Domingo-Salvany, A. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: Substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend.* **2011**, doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013.
186. Schuckit, M.A.; Smith, T.L.; Kalmijn, J. Relationships Among Independent Major Depressions, Alcohol Use, and Other Substance Use and Related Problems Over 30 Years in 397 Families. *J. Stud. Alcohol Drugs* **2013**, *74*, 271–279.
187. Langås, A.M.; Malt, U.F.; Opjordsmoen, S. Independent versus substance-induced major depressive disorders in first-admission patients with substance use disorders: an exploratory study. *J. Affect. Disord.* **2013**, *144*, 279–283, doi:10.1016/J.JAD.2012.10.008.
188. Boden, J.M.; Fergusson, D.M. Alcohol and depression. *Addiction* **2011**, *106*, 906–914, doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x.
189. Agosti, V.; Levin, F.R. One-year follow-up study of suicide attempters treated for drug dependence. *Am. J. Addict.* **15**, 293–6, doi:10.1080/10550490600754333.
190. Davis, L.; Uezato, A.; Newell, J.M.; Frazier, E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* **2008**, *21*, 14–18, doi:10.1097/YCO.0b013e3282f32408.
191. Landheim, A.S.; Bakken, K.; Vaglum, P. Impact of comorbid psychiatric disorders on the outcome of substance abusers: a six year prospective follow-up in two Norwegian counties. *BMC Psychiatry* **2006**, *6*, 44, doi:10.1186/1471-244X-6-44.
192. Samet, S.; Fenton, M.C.; Nunes, E.; Greenstein, E.; Aharonovich, E.; Hasin, D. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction* **2013**, doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04010.x.

193. Marmorstein, N.R. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders. *Psychiatry Res.* **2011**, *186*, 248–253, doi:10.1016/j.psychres.2010.10.003.
194. Szerman Bolotner, N.; Arias Horcajadas, F.; Vega Astudillo, P.; Babín Vich, F.; Mesías Perez, B.; Basurte Villamor, I.; Morant, C.; Ochoa Mangado, E.; Poyo Calvo, F. Grupo de investigación del estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la Comunidad de Madrid. Estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la Comunidad de Madrid. *Adicciones* **2011**, *23*, 249–255.
195. Martín-Santos, R.; Fonseca, F.; Domingo-Salvany, A.; Ginés, J.M.; Ímaz, M.L.; Navinés, R.; Pascual, J.C.; Torrens, M. Dual diagnosis in the psychiatric emergency room in Spain. *Eur. J. Psychiat* **2006**, *20*, 147–156.
196. Mueller, T.I.; Lavori, P.W.; Keller, M.B.; Swartz, A.; Warshaw, M.; Hasin, D.; Coryell, W.; Endicott, J.; Rice, J.; Akiskal, H. Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10-year course of depression. *Am. J. Psychiatry* **1994**, *151*, 701–706, doi:10.1176/ajp.151.5.701.
197. Pettinati, H.M.; O'Brien, C.P.; Dundon, W.D. Current Status of Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders: A New Therapeutic Target. *Am. J. Med.* **2013**, *170*, 23–30, doi:10.1176/appi.ajp.2012.12010112.
198. Brady, K.T.; Sinha, R. Co-Occurring Mental and Substance Use Disorders: The Neurobiological Effects of Chronic Stress.
199. van der Steur, S.J.; Batalla, A.; Bossong, M.G. Factors moderating the association between cannabis use and psychosis risk: A systematic review. *Brain Sci.* **2020**, *10*.
200. Khantzian, E.J. The self medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *Am. J. Psychiatry* **1985**, *142*, 1259–1264.
201. Moeller, F.G.; Barratt, E.S.; Dougherty, D.M.; Schmitz, J.M.; Swann, A.C. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am. J. Psychiatry* **2001**, *158*, 1783–1793.
202. Kuepper, R.; Morrison, P.D.; van Os, J.; Murray, R.M.; Kenis, G.; Henquet, C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr. Res.* **2010**, *121*, 107–117, doi:10.1016/J.SCHRES.2010.05.031.
203. Rubino, T.; Parolaro, D. Cannabis abuse in adolescence and the risk of psychosis: a brief review of the preclinical evidence. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2014**, *52*, 41–44, doi:10.1016/J.PNPBP.2013.07.020.
204. George, O.; Le Moal, M.; Koob, G.F. Allostasis and Addiction: Role of the Dopamine and Corticotropin-Releasing Factor Systems. *Physiol. Behav.* **2012**, *106*, 58, doi:10.1016/J.PHYS-BEH.2011.11.004.

205. Volkow, N.D.; Koob, G. Brain disease model of addiction: why is it so controversial? *The Lancet Psychiatry* **2015**, *2*, 677–679, doi:10.1016/S2215-0366(15)00236-9.
206. Koob, G.F.; Volkow, N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry* **2016**, *3*, 760, doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
207. Paul, I.A.; Skolnick, P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *1003*, 250–272, doi:10.1196/ANNALS.1300.016.
208. Markou, A.; Kosten, T.R.; Koob, G.F. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* **1998**, *18*, 135–174, doi:10.1016/S0893-133X(97)00113-9.
209. Bruijnzeel, A.W.; Repetto, M.; Gold, M.S. Neurobiological mechanisms in addictive and psychiatric disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* **2004**, *27*, 661–674, doi:10.1016/j.psc.2004.06.005.
210. Parsons, L.H.; Hurd, Y.L. Endocannabinoid signaling in reward and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* **2015**, *16*, 579, doi:10.1038/NRN4004.
211. Laredo, S.A.; Marrs, W.R.; Parsons, L.H. Endocannabinoid signaling in reward and addiction: From homeostasis to pathology. *Endocannabinoids Lipid Mediat. Brain Funct.* **2017**, 257–318, doi:10.1007/978-3-319-57371-7_10.
212. Mineur, Y.S.; Picciotto, M.R. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 580–586, doi:10.1016/J.TIPS.2010.09.004.
213. who WHO | Depression and Other Common Mental Disorders.
214. Davis, L.; Uezato, A.; Newell, J.M.; Frazier, E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* **2008**, *21*, 14–18.
215. ZIMMERMAN, M. WHAT SHOULD THE STANDARD OF CARE FOR PSYCHIATRIC DIAGNOSTIC EVALUATIONS BE? *J. Nerv. Ment. Dis.* **2003**, *191*, 281–286, doi:10.1097/01.NMD.0000066149.40946.FA.
216. Boschloo, L.; Vogelzangs, N.; Smit, J.H.; Van Den Brink, W.; Veltman, D.J.; Beekman, A.T.F.; Penninx, B.W.J.H. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect. Disord.* **2011**, *131*, 233–242, doi:10.1016/j.jad.2010.12.014.
217. Melartin, T.K.; Rytsala, H.J.; Leskela, U.S.; Lestela-Mielonen, P.S.; Sokero, T.P.; Isometsa, E.T. Current Comorbidity of Psychiatric Disorders Among DSM-IV Major Depressive Disorder Patients in Psychiatric Care in the Vantaa Depression Study. *J. Clin. Psychiatry* **2002**, *63*, 126–134, doi:10.4088/JCP.v63n0207.

218. Hasin, D.S.; Goodwin, R.D.; Stinson, F.S.; Grant, B.F. Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 1097, doi:10.1001/archpsyc.62.10.1097.
219. Hasin, D.S.; Stinson, F.S.; Ogburn, E.; Grant, B.F. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 830, doi:10.1001/archpsyc.64.7.830.
220. Kessler, R.C. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol. Psychiatry* **2004**, *56*, 730–737, doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.034.
221. Conner, K.R.; Pinquart, M.; Gamble, S.A. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *J. Subst. Abuse Treat.* **2009**, *37*, 127–37, doi:10.1016/j.jsat.2008.11.007.
222. Grant, B.F.; Stinson, F.S.; Dawson, D.A.; Chou, S.P.; Dufour, M.C.; Compton, W.; Pickering, R.P.; Kaplan, K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* **2004**, *61*, 807–816, doi:10.1001/ARCHPSYC.61.8.807.
223. Pedrelli, P.; Shapero, B.; Archibald, A.; Dale, C. Alcohol use and depression during adolescence and young adulthood: a summary and interpretation of mixed findings. *Curr. Addict. reports* **2016**, *3*, 91, doi:10.1007/S40429-016-0084-0.
224. Schuckit, M.A.; Tipp, J.E.; Bergman, M.; Reich, W.; Hesselbrock, V.M.; Smith, T.L. Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *Am. J. Psychiatry* **1997**, *154*, 948–957, doi:10.1176/ajp.154.7.948.
225. Nunes, E. V.; Liu, X.; Samet, S.; Matseoane, K.; Hasin, D. Independent versus substance-induced major depressive disorder in substance-dependent patients: Observational study of course during follow-up. *J. Clin. Psychiatry* **2006**, *67*, 1561–1567, doi:10.4088/JCP.v67n1010.
226. Khan, S.; Okuda, M.; Hasin, D.S.; Secades-Villa, R.; Keyes, K.; Lin, K.H.; Grant, B.; Blanco, C. Gender Differences in Lifetime Alcohol Dependence: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2013**, *37*, 1696, doi:10.1111/ACER.12158.
227. Moscato, B.S.; Russell, M.; Zielezny, M.; Bromet, E.; Egri, G.; Mudar, P.; Marshall, J.R. Gender Differences in the Relation between Depressive Symptoms and Alcohol Problems: A Longitudinal Perspective. *Am. J. Epidemiol. Copyr. O* **1997**, *146*.
228. Hanna, E.Z.; Grant, B.F. Gender differences in DSM-IV alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: Clinical implications. *Compr. Psychiatry* **1997**, *38*, 202–212, doi:10.1016/S0010-440X(97)90028-6.

229. Prescott, C.A.; Aggen, S.H.; Kendler, K.S. Sex-specific genetic influences on the comorbidity of alcoholism and major depression in a population-based sample of US twins. *Arch. Gen. Psychiatry* **2000**, *57*, 803–811, doi:10.1001/ARCHPSYC.57.8.803.
230. Smith, S.M.; Stinson, F.S.; Dawson, D.A.; Goldstein, R.; Huang, B.; Grant, B.F. Race/ethnic differences in the prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 987–998, doi:10.1017/S0033291706007690.
231. Racial/Ethnic Disparities in Service Utilization for Individuals With Co-Occurring Mental Health and Substance Use Disorders in the General Population: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions | Psychiatrist.com Available online: <https://www.psychiatrist.com/jcp/addiction/substance-use-disorders/raciaethnic-disparities-service-utilization-individuals/> (accessed on Mar 5, 2022).
232. Abraham, H.D.; Fava, M. Order of onset of substance abuse and depression in a sample of depressed outpatients. *Compr. Psychiatry* **1999**, *40*, 44–50, doi:10.1016/S0010-440X(99)90076-7.
233. Fergusson, D.M.; Boden, J.M.; Horwood, L.J. Tests of causal links between alcohol abuse or dependence and major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **2009**, *66*, 260–266, doi:10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2008.543.
234. Becker, A.; Ehret, A.M.; Kirsch, P. From the neurobiological basis of comorbid alcohol dependence and depression to psychological treatment strategies: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* **2017**, *17*, doi:10.1186/s12888-017-1324-0.
235. Hasin, D.; Liu, X.; Nunes, E.; McCloud, S.; Samet, S.; Endicott, J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* **2002**, *59*, 375–380, doi:10.1001/ARCHPSYC.59.4.375.
236. Sullivan, L.E.; Fiellin, D.A.; O'Connor, P.G. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 330–341, doi:10.1016/J.AMJMED.2005.01.007.
237. Hasin, D.S.; Tsai, W.Y.; Endicott, J.; Mueller, T.I.; Coryell, W.; Keller, M. The Effects of Major Depression on Alcoholism. *Am. J. Addict.* **1996**, *5*, 144–155, doi:10.1111/J.1521-0391.1996.TB00297.X.
238. Kendler, K.S.; Prescott, C.A.; Myers, J.; Neale, M.C. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry* **2003**, *60*, 929–937, doi:10.1001/ARCHPSYC.60.9.929.

239. Okbay, A.; Baselmans, B.M.; De Neve, J.-E.; Turley, P.; Nivard, M.G.; Fontana, M.A.; Meddens, S.F.W.; Linnér, R.K.; Rietveld, C.A.; Derringer, J.; et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms and neuroticism identified through genome-wide analyses., doi:10.1038/ng.3552.
240. Nurnberger, J.I.; Wiegand, R.; Bucholz, K.; O'Connor, S.; Meyer, E.T.; Reich, T.; Rice, J.; Schuckit, M.; King, L.; Petti, T.; et al. A Family Study of Alcohol Dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* **2004**, *61*, 1246, doi:10.1001/archpsyc.61.12.1246.
241. Smith, D.J.; Escott-Price, V.; Davies, G.; Bailey, M.E.S.; Colodro-Conde, L.; Ward, J.; Vedernikov, A.; Marioni, R.; Cullen, B.; Lyall, D.; et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Mol. Psychiatry* **2016**, *21*, 749, doi:10.1038/MP.2016.49.
242. Procopio, D.O.; Saba, L.M.; Walter, H.; Lesch, O.; Skala, K.; Schlaff, G.; Vanderlinden, L.; Clapp, P.; Hoffman, P.L.; Tabakoff, B. Genetic Markers of Co-Morbid Depression and Alcoholism in Women. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2013**, *37*, 896, doi:10.1111/ACER.12060.
243. Edenberg, H.J.; Koller, D.L.; Xuei, X.; Wetherill, L.; McClintick, J.N.; Almasy, L.; Bierut, L.J.; Bucholz, K.K.; Goate, A.; Aliev, F.; et al. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2010**, *34*, 840–852, doi:10.1111/J.1530-0277.2010.01156.X.
244. Stoychev, K.; Dilkov, D.; Naghavi, E.; Kamburova, Z. Genetic Basis of Dual Diagnosis: A Review of Genome-Wide Association Studies (GWAS) Focusing on Patients with Mood or Anxiety Disorders and Co-Occurring Alcohol-Use Disorders. *Diagnostics* **2021**, *11*, doi:10.3390/DIAGNOSTICS11061055.
245. Edwards, A.C.; Aliev, F.; Bierut, L.J.; Bucholz, K.K.; Edenberg, H.; Hesselbrock, V.; Kramer, J.; Kuperman, S.; Nurnberger, J.I.; Schuckit, M.A.; et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. *Psychiatr. Genet.* **2012**, *22*, 31–41, doi:10.1097/YPG.0b013e32834acd07.
246. Carey, C.E.; Agrawal, A.; Bucholz, K.K.; Hartz, S.M.; Lynskey, M.T.; Nelson, E.C.; Bierut, L.J.; Bogdan, R. Associations between polygenic risk for psychiatric disorders and substance involvement. *Front. Genet.* **2016**, *7*, 149, doi:10.3389/FGENE.2016.00149/BIBTEX.
247. Zhou, H.; Polimanti, R.; Yang, B.-Z.; Wang, Q.; Han, S.; Sherva, R.; Nuñez, Y.Z.; Zhao, H.; Farrer, L.A.; Kranzler, H.R.; et al. Genetic Risk Variants Associated With Comorbid Alcohol Dependence and Major Depression. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 1234, doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3275.

248. Foo, J.C.; Streit, F.; Treutlein, J.; Ripke, S.; Witt, S.H.; Strohmaier, J.; Degenhardt, F.; Forstner, A.J.; Hoffmann, P.; Soyka, M.; et al. Shared genetic etiology between alcohol dependence and major depressive disorder. *Psychiatr. Genet.* **2018**, *28*, 66, doi:10.1097/YPG.0000000000000201.
249. Martínez-Magaña, J.J.; Genis-Mendoza, A.D.; Villatoro Velázquez, J.A.; Bustos-Gamiño, M.; Juárez-Rojop, I.E.; Tovilla-Zarate, C.A.; Sarmiento, E.; Saucedo, E.; Rodríguez-Mayoral, O.; Fleiz-Bautista, C.; et al. Genome-wide association study of psychiatric and substance use comorbidity in Mexican individuals. *Sci. Reports 2021 111* **2021**, *11*, 1–12, doi:10.1038/s41598-021-85881-4.
250. Nunes, E. V; Levin, F.R. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* **2004**, *291*, 1887–96, doi:10.1001/jama.291.15.1887.
251. Torrens, M.; Fonseca, F.; Mateu, G.; Farré, M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* **2005**, *78*, 1–22, doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.09.004.
252. Stokes, P.R.A.; Jokinen, T.; Amawi, S.; Qureshi, M.; Husain, M.I.; Yatham, L.N.; Strang, J.; Young, A.H. Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis Traitement Pharmacologique des Troubles de L'humeur et des D'ependances Comorbides: Une Revue Systématique Syst' Systématique et une M'eta-Analyse. *Can. J. Psychiatry / La Rev. Can. Psychiatr.* **2020**, *65*, 749–769, doi:10.1177/0706743720915420.
253. Iovieno, N.; Tedeschini, E.; Bentley, K.H.; Evins, A.E.; Papakostas, G.I. Antidepressants for Major Depressive Disorder and Dysthymic Disorder in Patients With Comorbid Alcohol Use Disorders: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *J. Clin. Psychiatry* **2011**, *72*, 995, doi:10.4088/JCP.10M06217.
254. Foulds, J.A.; Adamson, S.J.; Boden, J.M.; Williman, J.A.; Mulder, R.T. Depression in patients with alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis of outcomes for independent and substance-induced disorders. *J. Affect. Disord.* **2015**, *185*, 47–59, doi:10.1016/j.jad.2015.06.024.
255. Agabio, R.; Trogu, E.; Pani, P.P. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane database Syst. Rev.* **2018**, *4*, doi:10.1002/14651858.CD008581.PUB2.
256. Li, J.; Wang, H.; Li, M.; Shen, Q.; Li, X.; Zhang, Y.; Peng, J.; Rong, X.; Peng, Y. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* **2020**, *115*, 1224–1243, doi:10.1111/ADD.14935.

257. Petrakis, I.; Ralevski, E.; Nich, C.; Levinson, C.; Carroll, K.; Poling, J.; Rounsaville, B.; Desai, N.; Losardo, M.; Rofman, B.E.; et al. Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and current depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2007**, *27*, 160–165, doi:10.1097/JCP.0B13E3180337FCB.
258. Lejoyeux, M.; Lehert, P. Alcohol-use disorders and depression: results from individual patient data meta-analysis of the acamprosate-controlled studies. *Alcohol Alcohol* **2011**, *46*, 61–67, doi:10.1093/ALCALC/AGQ077.
259. Hernandez-Avila, C.A.; Burleson, J.A.; Kranzler, H.R. Stage of change as a predictor of abstinence among alcohol-dependent subjects in pharmacotherapy trials. <http://dx.doi.org/10.1080/08897079809511377> **2009**, *19*, 81–91, doi:10.1080/08897079809511377.
260. Cornelius, J.R.; Salloum, I.M.; Ehler, J.G.; Jarrett, P.J.; Cornelius, M.D.; Perel, J.M.; Thase, M.E.; Black, A. Fluoxetine in Depressed Alcoholics: A Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch. Gen. Psychiatry* **1997**, *54*, 700–705, doi:10.1001/ARCHPSYC.1997.01830200024004.
261. Riper, H.; Andersson, G.; Hunter, S.B.; De Wit, J.; Berking, M.; Cuijpers, P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. **2013**, doi:10.1111/add.12441.
262. Hesse, M. Integrated psychological treatment for substance use and co-morbid anxiety or depression vs. treatment for substance use alone. A systematic review of the published literature. *BMC Psychiatry* **2009**, *9*, 1–8, doi:10.1186/1471-244X-9-6/FIGURES/4.
263. Tirado Muñoz, J.; Farré, A.; Mestre-Pintó, J.; Szerman, N.; Torrens, M. Dual diagnosis in Depression: treatment recommendations. *Adicciones* **2017**, *0*, 868, doi:10.20882/adicciones.868.
264. Torrens, M.; Rossi, P.C.; Martinez-Riera, R.; Martinez-Sanvisens, D.; Bulbena, A. Psychiatric co-morbidity and substance use disorders: treatment in parallel systems or in one integrated system? *Subst. Use Misuse* **2012**, *47*, 1005–1014, doi:10.3109/10826084.2012.663296.
265. SULLIVAN, J.T.; SYKORA, K.; SCHNEIDERMAN, J.; NARANJO, C.A.; SELLERS, E.M. Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br. J. Addict.* **1989**, *84*, 1353–1357, doi:10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x.
266. American Psychiatric Association DSM-IV TR. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*; Masson: Barcelona, 2002;
267. Diaz, F.J.; Baca-Garcia, E.; Diaz-Sastre, C.; García Resa, E.; Blasco, H.; Braquehais Conesa, D.; Saiz-Ruiz, J.; De Leon, J. Dimensions of suicidal behavior according to patient reports. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2003**, *253*, 197–202, doi:10.1007/S00406-003-0425-6.

268. Lobo, A.; Chamorro, L.; Luque, A.; Dal-Ré, R.; Badia, X.; Baró el Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas, E. Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clin* **2002**, *118*, 493–502.
269. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, STAI. **1986**.
270. R. D. Spielberger R. L. Gorsuch R. E. Lushene. ADAPTACIÓN ESPAÑOLA: G. Buela-Casal A. Guillén-Riquelme N. Seisdedos Cubero - PDF Descargar libre Available online: <https://docplayer.es/92658107-R-d-spielberger-r-l-gorsuch-r-e-lushene-adaptacion-espanola-g-buela-casal-a-guillen-riquelme-n-seisdedos-cubero.html> (accessed on Jul 6, 2022).
271. Gutiérrez-Zotes, J.A.; Bayón, C.; Montserrat, C.; Valero, J.; Labad, A.; Cloninger, C.R.; Fernández-Aranda, F. [Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample]. *Actas Esp. Psiquiatr.* **2004**, *32*, 8–15.
272. Wolf, J.P.; Kimerling, R. PycNET Record Display - PycNET. In *Assessing psychological trauma and PTSD*; Wilson, J.P. (John P., Keane, T.M., Eds.; New York, 1997; pp. 192–238.
273. Gutiérrez-Sacristán, A.; Grosdidier, S.; Valverde, O.; Torrens, M.; Bravo, À.; Piñero, J.; Sanz, F.; Furlong, L.I. PsyGeNET: a knowledge platform on psychiatric disorders and their genes. *Bioinformatics* **2015**, *31*, 3075–7, doi:10.1093/bioinformatics/btv301.
274. Mannelli, P.; Pae, C.U. Medical comorbidity and alcohol dependence. *Curr. Psychiatry Rep.* **2007**, *9*, 217–24.
275. Weissman, M.M.; Berry, O.O.; Warner, V.; Gameroff, M.J.; Skipper, J.; Talati, A.; Pilowsky, D.J.; Wickramaratne, P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *Dep. Child Adolesc. Psychiatry*, doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1586.
276. Weissman, M.M.; Wickramaratne, P.; Gameroff, M.J.; Warner, V.; Pilowsky, D.; Kohad, R.G.; Verdeli, H.; Skipper, J.; Talati, A. Offspring of depressed parents: 30 years later. *Am. J. Psychiatry* **2016**, *173*, 1024–1032, doi:10.1176/APPI.AJP.2016.15101327/ASSET/IMAGES/LARGE/APPI.AJP.2016.15101327F4.JPEG.
277. Grant, B.F. *The Impact of a Family History of Alcoholism on the Relationship Between Age at Onset of Alcohol Use and DSM-IV Alcohol Dependence Results From the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey*; Vol. 39;.
278. Vidal, S.I.; Vandeleur, C.; Rothen, S.; Gholam-Rezaee, M.; Castelao, E.; Halfon, O.; Aubry, J.-M.; Ferrero, F.; Preisig, M. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch Risk of Mental Disorders in Children of Parents with Alcohol or Heroin Dependence: A Controlled High-Risk Study. **2012**, doi:10.1159/000337328.

279. Citrome, L.L.; Hassan, A.N. American Society of Clinical Psychopharmacology Corner Patients With Alcohol Use Disorder Co-Occurring With Depression and Anxiety Symptoms: Diagnostic and Treatment Initiation Recommendations. *J Clin Psychiatry* 79, doi:10.4088/JCP.17ac11999.
280. Beekman, B.W.J.H.; Penninx, L.; Boschloo, N.; Vogelzangs, W.; Van Den Brink, J.H.; Smit, D.J.; Veltman, A.T.F.; Boschloo, L.; Vogelzangs, N.; Van Den Brink, W.; et al. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders., doi:10.1192/bjp.bp.111.097550.
281. Calder, P.C.; Albers, R.; Antoine, J.-M.; Blum, S.; Bourdet-Sicard, R.; Ferns, G.A.; Folkerts, G.; Friedmann, P.S.; Frost, G.S.; Guarner, F.; et al. Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition. *Br. J. Nutr.* 2009, 101, 1, doi:10.1017/S0007114509377867.
282. Swanson, G.R.; Sedghi, S.; Farhadi, A.; Keshavarzian, A. Pattern of Alcohol Consumption and its Effect on Gastrointestinal Symptoms in Inflammatory Bowel Disease. *Alcohol* 2010, 44, 223–228, doi:10.1016/j.alcohol.2009.10.019.
283. Alías-Ferri, M.; García-Marchena, N.; Mestre-Pintó, J.I.; Araos, P.; Vergara-Moragues, E.; Fonseca, F.; González-Saiz, F.; Rodríguez de Fonseca, F.; Torrens, M.; Group, N. Trastorno por uso de cocaína y depresión: cuando el diagnóstico clínico no es suficiente. *Adicciones* 2020, 0, doi:10.20882/adicciones.1321.
284. Levchuk, L.A.; Meeder, E.M.G.; Roschina, O. V.; Loonen, A.J.M.; Boiko, A.S.; Michalitskaya, E. V.; Epimakhova, E. V.; Losenkov, I.S.; Simutkin, G.G.; Bokhan, N.A.; et al. Exploring Brain Derived Neurotrophic Factor and Cell Adhesion Molecules as Biomarkers for the Transdiagnostic Symptom Anhedonia in Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression. *Front. Psychiatry* 2020, 11, doi:10.3389/fpsy.2020.00296.
285. Destoop, M.; Morrens, M.; Coppens, V.; Dom, G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front. Psychiatry* 2019, 10, 311, doi:10.3389/fpsy.2019.00311.
286. Batalla, A.; Homberg, J.R.; Lipina, T. V.; Sescousse, G.; Luijten, M.; Ivanova, S.A.; Schellekens, A.F.A.; Loonen, A.J.M. The role of the habenula in the transition from reward to misery in substance use and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017, 80, 276–285.
287. Felger, J.C.; Treadway, M.T. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology* 2017, 42, 216–241.
288. Adan, A.; Forero, D.A.; Navarro, J.F. Personality Traits Related to *Binge Drinking*: A Systematic Review. *Artic. Mini Rev.* 2017, 8, doi:10.3389/fpsy.2017.00134.

289. Josefsson, K.; Merjonen, P.; Jokela, M.; Pulkki-Råback, L.; Keltikangas-Järvinen, L. Personality Profiles Identify Depressive Symptoms over Ten Years? A Population-Based Study. *Depress. Res. Treat.* **2011**, *11*, doi:10.1155/2011/431314.
290. Kok, T.; De Haan, H.; Van Der Meer, M.; Najavits, L.; De Jong, C. Assessing traumatic experiences in screening for PTSD in substance use disorder patients: What is the gain in addition to PTSD symptoms? *Psychiatry Res.* **2015**, *226*, 328–332, doi:10.1016/j.psychres.2015.01.014.
291. Enoch, M.-A. The Role of Early Life Stress as a Predictor for Alcohol and Drug Dependence. *Psychopharmacology (Berl.)* **2011**, *214*, 17–31, doi:10.1007/s00213-010-1916-6.
292. Noori, H.R.; Helinski, S.; Spanagel, R. Cluster and meta-analyses on factors influencing stress-induced alcohol drinking and relapse in rodents. *Addict. Biol.* **2014**, *19*, 225–232, doi:10.1111/adb.12125.
293. Reilly, M.T.; Noronha, A.; Goldman, D.; Koob, G.F. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology* **2017**, *122*, 3–21, doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.017.
294. Wium-Andersen, M.K.; David, ; Ørsted, D.; Sune, ; Nielsen, F.; Børge, ;; Nordestgaard, G. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals., doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102.
295. Joffe, R.T.; Anthony, ;; Levitt, J. Basal Thyrotropin and Major Depression: Relation to Clinical Variables and Treatment Outcome. *Can. J. Psychiatry* **2008**, *53*.
296. Gitlin, M.; Altshuler, L.L.; Frye, M.A.; Suri, R.; Huynh, E.L.; Fairbanks, L.; Bauer, M.; Korrenman, S.; Huynh, G. *Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors*; 2004; Vol. 29;.
297. Aoun, E.G.; Lee, M.R.; Haass-Koffler, C.L.; Swift, R.M.; Addolorato, G.; Kenna, G.A.; Leggio, L. Relationship between the thyroid axis and alcohol craving. *Alcohol Alcohol* **2015**, *50*, 24–9, doi:10.1093/alcalc/agu085.
298. Liappas, I.; Piperi, C.; Malitas, P.N.; Tzavellas, E.O.; Zisaki, A.; Liappas, A.I.; Kalofoutis, C.A.; Boufidou, F.; Bagos, P.; Rabavilas, A.; et al. Interrelationship of hepatic function, thyroid activity and mood status in alcohol-dependent individuals. *In Vivo* **20**, 293–300.
299. Hermann, D.; Heinz, A.; Mann, K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* **2002**, *97*, 1369–1381.
300. Fuster, D.; Samet, J.H. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1251–1261.

301. Le Strat, Y.; Le Foll, B.; Dubertret, C. Major depression and suicide attempts in patients with liver disease in the United States. *Liver Int.* **2015**, *35*, 1910–1916, doi:10.1111/liv.12612.
302. Huang, X.; Liu, X.; Yu, Y. Depression and chronic liver diseases: Are there shared underlying mechanisms? *Front. Mol. Neurosci.* **2017**, *10*, 134.
303. Lee, H.-S.; Lee, A.T.; Criswell, L.A.; Seldin, M.F.; Amos, C.I.; Carulli, J.P.; Navarrete, C.; Remmers, E.F.; Kastner, D.L.; Plenge, R.M.; et al. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med* **2008**, *14*, 293–300, doi:10.2119/2007-00123.Lee.
304. Nejentsev, S.; M Howson, J.M.; Walker, N.M.; Szeszko, J.; Field, S.F.; Stevens, H.E.; Reynolds, P.; Hardy, M.; King, E.; Masters, J.; et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* **2007**, *450*, 887–892, doi:10.1038/nature06406.
305. Farré, A.; Tirado-Muñoz, J.; Torrens, M. Dual Depression. *Addict. Disord. Their Treat.* **2017**, *16*, 180–186, doi:10.1097/ADT.0000000000000118.
306. Labaka, A.; Goñi-Balentiaga, O.; Lebeña, A.; Pérez-Tejada, J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. *Biol. Res. Nurs.* **2018**, *20*, 383–392, doi:10.1177/1099800418776082.

9. ANEXO





Journal of
Clinical Medicine



Article

Alcohol Induced Depression: Clinical, Biological and Genetic Features

Adriana Farré ^{1,2,3}, Judit Tirado ², Nino Spataro ⁴, María Alías-Ferri ^{2,3} , Marta Torrens ^{1,2,3} 
and Francina Fonseca ^{1,2,3,*}

¹ Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD), Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; AFarre@parcdesalutmar.cat (A.F.); mtorrens@parcdesalutmar.cat (M.T.)

² Grup de Recerca en Addiccions, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; jtirado@imim.es (J.T.); malias@imim.es (M.A.-F.)

³ Psychiatry Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Valles, 08193 Barcelona, Spain

⁴ Genetics Laboratory, UDIAT-Centre Diagnòstic, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, 08208 Sabadell, Spain; nspataro@tauli.cat

* Correspondence: ffonseca@parcdesalutmar.cat

Received: 2 July 2020; Accepted: 12 August 2020; Published: 18 August 2020



Abstract: Background: In clinical practice, there is the need to have clinical and biological markers to identify induced depression. The objective was to investigate clinical, biological and genetic differences between Primary Major Depression (Primary MD) and Alcohol Induced MD (AI-MD). Methods: Patients, of both genders, were recruited from psychiatric hospitalisation units. The PRISM instrument was used to establish the diagnoses. Data on socio-demographic/family history, clinical scales for depression, anxiety, personality and stressful life events were recorded. A blood test was performed analysing biochemical parameters and a Genome Wide Association Study (GWAS) to identify genetic markers associated with AI-MD. Results: A total of 80 patients were included (47 Primary MD and 33 AI-MD). The AI-MD group presented more medical comorbidities and less family history of depression. There were differences in traumatic life events, with higher scores in the AI-MD (14.21 ± 11.35 vs. 9.30 ± 7.38 ; $p = 0.021$). DSM-5 criteria were different between groups with higher prevalence of weight changes and less anhedonia, difficulties in concentration and suicidal thoughts in the AI-MD. None of the genetic variants reached significance beyond multiple testing thresholds; however, some suggestive variants were observed. Conclusions: This study has found clinical and biological features that may help physicians to identify AI-MD and improve its therapeutic approach.

Keywords: primary major depression; alcohol use disorder; alcohol induced major depression; biomarkers; comorbidity; clinical characteristics; GWAS

1. Introduction

Major Depression (MD) and alcohol use disorders (AUD) are two of the more prevalent mental health disorders in the general population and constitute a major health burden worldwide [1,2]. Clinical [3–7] and epidemiological [8–12] studies show that MD and Alcohol Use Disorder (AUD) frequently co-occur. A systematic review of longitudinal or cross-sectional epidemiological studies found that the presence of either disorder doubled the risk of the second disorder [13], meaning that patients with MD are twice as likely to develop an AUD and vice versa [14].

Diagnosis and treatment of the commonly co-occurring AUD and depressive disorders implies many challenges [15]. Diagnosis is particularly challenging because, as described in other substances with addiction liability, the acute and chronic effects related to alcohol consumption/withdrawal can

mimic depressive symptoms. In this sense, MD associated to any SUD has been recognized by both, DSM and ICD classifications for a long time (DSM-IV, IV-TR and DSM-5; ICD-10, ICD-11). The need to differentiate between primary and substance-induced mood disorders has been long-established due to their prevalence and important treatment implications (see systematic reviews published by Schuckit in 2006, Nunes and Levin 2004, Torrens et al., 2005) [16–18]. In particular, the differentiation among independent depression or alcohol-induced depression has been extensively studied in terms of characteristics, prognosis, suicide risk and relapse risk among others [11,13,19–26]. Given the available knowledge, it can thus be stated that induced depressive episodes can be as or more serious than primary or independent ones, both in terms of relapse to substance use [3,27] and in the severity of depressive symptomatology [21,28], including risk of suicide [19,22]. This difference may be especially relevant for treatment management [18,23]. In the case of alcohol, each type of depressive episode could be considered as two different diseases since Primary MD patients' present greater familial risk to develop a primary episode, while this association is not present for the induced episodes [29].

It has been enough established that depressed patients exhibited elevated levels of C Reactive Protein (CRP) and a significant decrease in their Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, directly related with hypothyroidism [30,31]. Alcohol abuse is a major cause of abnormal liver function and liver enzyme activities are important screening tools for detecting liver disease [32]. Other biomarkers such as cholesterol and triglycerides were previously associated with depression and alcohol use disorder. Although with controversial results, metabolic syndrome, especially lipid dysregulation have been found in primary depression [33,34]; furthermore, alcohol consumption has been related with a tendency towards hypertriglyceridemia [35].

Furthermore, MD and AUD are complex disorders which encompass multiple genetic and environmental factors [30]. Both AUD and MD have substantial genetic contributions with heritability estimates of 50–60% for AUD [31] and 30–40% for MD [32]. Increased familial recurrence risk and heritability have been associated with earlier-onset and recurrent depression [33–35] as well as greater depression severity or impairment [36,37].

Common genetic factors that influence the co-occurrence of MD and AUD have been sought in family, twin, and adoption studies [36–43]. GWASs have reported genome-wide significant findings for AUD [44,45] and MD [46–50]. However, no consistent findings have been reported for comorbid AUD and MD [51,52]. Discovering the genetic component of shared liability presents an opportunity to clarify the aetiology of both disorders [51]. Evidence suggests that genetic influences underlying psychiatric and substance use disorders might differ across ancestry groups. In a recent report from Zhou et al. [52], a single genome-wide significant variant was detected, located in the SEMA3A gene. The variant was only common enough to be tested in the African American sample; however, nearby variants in the European American sample that occurred with sufficient frequency to test showed no evidence of association [52].

Given the high prevalence and related negative impact of the comorbidity between AUD and Induced Major Depressions (I-MD), the need to distinguish between co-morbid conditions (i.e., independent psychiatric problems) and conditions where psychiatric symptoms are secondary to substance use has become crucial for clinicians working with substance use disorder patients. As far as we know, there are no studies that characterize Induced Major Depressions (I-MD) from a clinical and biological perspective to differentiate them from Primary Major Depression (Primary MD). The objective of the present study was to investigate clinical, biological and genetic differences between Primary MD and AI-MD.

2. Material and Methods

2.1. Design

This is a cross-sectional study comparing two different phenotypes of MD: The Primary MD and the AI-MD.

2.2. Participants and Recruitment

From November 2015 to October 2017, a total of 111 patients were assessed for eligibility. Participants were recruited from detoxification, dual diagnosis and acute psychiatric units from the Neuropsychiatry and Addiction Institute of Parc de Salut Mar in Barcelona (PSMAR). Both Primary MD and AI-MD diagnoses were done according to DSM-IV-TR criteria [53]. Inclusion criteria included both genders, aged between 18 and 65 years and of Caucasian origin. Exclusion criteria for both groups were: language barrier or intellectual difficulties that limited the understanding of evaluations, history of pathological conditions or any kind of somatic disorder or disease that the investigator considered unsuitable for the study, other concomitant psychiatric disorder in axis I and any diagnosis of substance use disorder (current or life-time, except nicotine use disorder) (DSM-IV-TR) in the MD group; in the AI-MD group, any other diagnosis of substance use disorder than alcohol use disorder or nicotine use disorder (DSM-IV-TR). Participants from the AI-MD group recruited in the detoxification unit were included in the study at the end of their admission (mean days of admission 13); all of them were under pharmacological treatment of their alcohol abstinence syndrome and also, all participants had punctuations in the Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) below 10 at the inclusion.

2.3. Measures

2.3.1. Clinical Assessments

Participants were evaluated using the Spanish version of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Diseases (PRISM) [54,55] according to “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th Edition-Text Revision” (DSM-IV-TR) criteria [53], including a protocol of a family history of depression. In addition, the validated Spanish version of the following instruments were used: severity of depression was assessed using the Spanish validated version of the “Hamilton Depression rating Scale (HAM-D)” [56], the Spanish validated version of the “Beck Depression Inventory (BDI)” [57] and the Spanish validated version of the “Scale for Suicide Ideation (SSI)” [58]. Anxiety severity was evaluated with the Spanish validated version of the “Hamilton Anxiety rating Scale (HAM-A)” [59] and the Spanish validated version of “State-Trait Anxiety Inventory (STAI-R)” [60]. Personality was assessed with the Spanish validated version of the “Temperament and Character Inventory (TCI)” of Cloninger [61]. Traumatic and stressful life events were evaluated with the Spanish validated version of the “Life Stressor Checklist-Revised” (LSC-R) [62].

2.3.2. Blood Samples

A total of 20 mL of blood sample was collected from each participant. From the total, 10 mL was used to conduct a blood test, assessing the levels of C Reactive Protein (CRP), Thyroid-stimulating hormone (TSH), liver function (bilirubin, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)) and lipids (triglycerides and cholesterol). The other 10mL of blood sample was collected to perform the GWAS analysis.

2.4. Procedure

The study was approved by the Ethical and Clinical Research Committee of the institution (CEIC number: 2015/6012/I). Written informed consent was obtained from each subject after they received a complete description of the study and had been given the chance to discuss any questions or issues before the start. Study participants were reimbursed with 20 euros for their participation in the study. Participation in this study consisted in one visit of approximately 3 h, where participants were interviewed and blood samples were collected. Genetic samples were adequately stored under professional biobanking procedures until the end of the recruitment period and then prepared for analysis. Blood samples were analysed by the Hospital del Mar (Laboratori de Referència de Catalunya). Genetic samples were adequately stored by UPF-CompOmics under professional

biobanking procedures until the end of the recruitment period. Afterwards, biological samples were provided to the Genomics Core Facility service at the National Genotyping Center (CeGen) for sample preparation. Finally, genetic data from CeGen were shared with UPF-CompOmics for analysis.

2.5. Data Analysis

2.5.1. Clinical and Blood Tests

Analysis of clinical and blood test data were performed using SPSS Version 23 (IBM SPSS Statistics for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Frequencies, percentages, mean and standard deviations (SD) were calculated. Analysis of the relationship between variables was performed through Chi-Square for dichotomous variables and T-Test (independent samples) for continuous variables. A 5% or lower *p*-value (i.e., <0.05) was considered statistically significant.

2.5.2. Genetic Data

- Genotyping procedure

The protocol used in the processing of this platform is detailed in the user guide “Axiom™ 2.0 Assay Manual Workflow”, available at www.thermofisher.com. In summary, the total genomic DNA was amplified and fragmented up to 25–125 bp. These fragments were purified and re-suspended in the hybridization solution that was transferred to the GeneTitan Instrument to follow its fully automated processing (hybridization in the array plates, staining, washing and scanning). The raw images were automatically processed and the genotypes were obtained by applying the Axiom algorithm, available through the Axiom Analysis Suite software (version, 4.0. Affymetrix, Inc.; Santa Clara, CA, USA, www.thermofisher.com).

- Association analysis

For the association analysis, we used a whole genome association analysis toolset called Plink. We performed 3 different tests separately: (i) basic allelic chi-square; (ii) Fisher’s exact test and (iii) logistic regression to test for differences between the individuals affected by Primary MD and the individuals affected by AI-MD.

Apart from testing each single variant, a covariates analysis was also conducted into the logistic model. A total of 16 different covariates were included in the analysis, all of them related with clinical features considered relevant for depression heritability. These covariates were: gender, age, birth date, race, depression family history, alcohol family history, SUD family history, depression age of onset, severity of depression (HAM-D, BECK and SSI), anxiety scales (HAM-A, STAI-R and STAI-E), number of suicide attempts and life events scale (LSC-R).

3. Results

A total of 111 patients were assessed for eligibility. Twenty of them met at least one of the exclusion criteria and eleven refused to participate. A total of 80 participants were included in the study, 47 with Primary MD and 33 with an AI-MD diagnosis.

3.1. Clinical

Clinical results included socio-demographic/family history and the results of the different clinical scales for clinical assessment of depression severity, anxiety severity, personality and traumatic and stressful life events.

3.1.1. Socio-Demographic/Family History

No significant differences were found between the two groups in terms of main sociodemographic characteristics (Table 1); although, subjects with Primary MD had a higher education level in comparison

with participants in the AI-MD group. Regarding medical comorbidities, a significant difference was found ($p = 0.026$) with more subjects from the AI-MD group (54.5%) reporting this condition in comparison to Primary MD participants (29.8%). The majority of comorbidities included any hepatic disease and lipid metabolism disorders.

There were no significant differences with respect to hospitalization due to medical comorbidities. Most of the participants reported to be in pharmacological treatment with antidepressants without differences between Primary MD and AI-MD group (100% vs. 96.7% respectively; $p = 0.37$). Almost 80% of Primary MD participants provided information on history of depression in family members with differences between groups ($p = 0.042$). In contrast, a higher percentage of AI-MD participants reported alcohol and substance use disorders in their family history. Fifty-three percent of AI-MD patients and 28.3% of Primary MD group of patients reported a family history of alcohol use ($p = 0.033$). Finally, differences were also found for a family history of other substance use disorders (31.3% of AI-MD vs. 8.7% Primary MD, $p = 0.016$).

Table 1. Sociodemographic and family history data.

Sample Characteristics	Primary MD	AI-MD	p^a
	N = 47 (%)	N = 33 (%)	
Age (Mean \pm SD)	49.87 \pm 11.32	50.39 \pm 8.89	0.140 ^b
Gender			0.678
Men	22 (46.8)	17 (51.5)	
Women	25 (53.2)	16 (48.5)	
Household structure			0.736
Alone	14 (29.8)	11(33.3)	
With others	33 (70.2)	22(66.7)	
Education level			0.041
Primary or Secondary education	20 (42.6)	21 (65.6)	
Upper secondary education	27(57.4)	11 (34.4)	
Employment situation			0.271
Employed	16 (34)	6 (18.8)	
Unemployed	1 (2.1)	0	
Disability	27 (57.4)	25 (78.1)	
Retired	3 (6.4)	1 (3.1)	
Medical comorbidities			
Serious illness (SI)	14 (29.8)	18 (54.5)	0.026 *
Hospitalization due to SI ^c	14 (100)	17 (94.4)	0.370
Current medication ^d	46 (100)	29 (96.7)	0.213
Family History			
Depression ^e	35(79.5)	17(56.7)	0.042 *
Alcohol use disorder ^f	13 (28.3)	16(53.3)	0.033 *
Substance use disorder ^g	4 (8.7)	10(31.3)	0.016 *

Notes: ^a Chi-Square; ^b Student's T-Test; ^c n = 32; ^d n = 76; ^e n = 74; ^f n = 76; ^g n = 78; * Significance ($p < 0.05$). MD: Major Depression; AI-MD: Alcohol Induced Major Depression.

3.1.2. Clinical Assessment

Characteristics of AUD in the AI-MD group were collected with a PRISM interview: The mean age of onset of alcohol abuse was 33.42 years (12.26 SD) and 37.34 years (12.49 DS) for alcohol dependence. According to the DSM-IV TR diagnosis criteria, 100% of subjects fulfilled a lifetime criteria for alcohol dependence and 94% for the last 12 months. The mean age for first alcohol disorder treatment in the AI-MD patients was 37.55 years (15.96 SD).

The main results in clinical severity for depression are described in Table 2. There were no differences in the age of onset of depression between the two groups. Moreover, there were no differences between groups for any of the instruments assessing the severity of depression (HAM-D, BDI and SSI) or anxiety (HAM-A and STAI). Furthermore, the severity of depression was not associated

with the age of onset of alcohol addiction in the AI-MD group. A trauma and life events instrument (LSC-R) showed a higher mean score in patients with AI-MD diagnosis compared to Primary MD patients, ((14.21 ± 11.35 SD) vs. 9.30 ± 7.38 SD; $p = 0.021$). There were no differences for the temperament and character (dimensions between groups). There were differences between groups regarding the following subscales: “disorderliness” trait from “novelty seeking” dimension ($p = 0.035$), showing AI-MD patients with higher scores in comparison to Primary MD patients (51.81 ± 10.05 and 46.29 ± 11.44, respectively). In addition, differences ($p = 0.034$) were found between groups regarding “conformity” trait from “reward dependence” dimension; patients in the Primary MD group showed a higher mean score (50.79 ± 9.41) than patients with an AI-MD diagnosis (44.87 ± 13.92).

Table 2. Results of Clinical Assessment on depression, anxiety, personality and stressful events.

Variables	Primary MD	AI-MD	p^a
	N = 47 (Mean ± SD/Mean (%))	N = 33 (Mean ± SD/Mean (%))	
Age onset depression (years)	37.64 (13.53)	39.18 (11.26)	0.593
HAM-D	15.64 ± 10.34	11.88 ± 7.54	0.79
BDI	22.37 ± 14.65	23.41 ± 11.59	0.739
SSI	11.68 ± 8.12	12.36 ± 8.48	0.156
HAM-A	25.22 ± 14.32	25.67 ± 12	0.884
STAI			
STAI- State	28.17 ± 13.82	27.44 ± 13.78	0.817
STAI- Trait	30.00 ± 13.16	32.28 ± 11.17	0.425
LSC-R	9.30 (7.38)	14.21 (11.35)	0.021 *
Personality Dimensions			
<i>Temperament</i>			
Novelty seeking (NS)	47.38 ± 11.07	50.84 ± 9.89	0.172
Harm avoidance (HA)	54.60 ± 11.82	60.87 ± 11.61	0.415
Reward dependence (RD)	43.57 ± 9.65	45.68 ± 10.66	0.381
Persistence (PS)	44.45 ± 9.92	47.55 ± 11.62	0.224
<i>Character</i>			
Self-directedness (SD)	42.33 ± 11.92	39.61 ± 11.12	0.325
Cooperativeness (CO)	45.14 ± 11.42	45 ± 12.22	0.959
Self-transcendence (ST)	48.74 ± 10.57	50.35 ± 11.53	0.536
Depression Criteria			
Criteria 1: depressed mood	46 (97.9)	32 (94.1)	0.377
Criteria 2: diminished interest or pleasure	46 (97.9)	28 (82.4)	0.014 *
Criteria 3: significant unintentional weight loss or gain	34 (72.3)	31 (91.2)	0.036 *
Criteria 4: insomnia or sleeping too much	43 (91.5)	27 (79.4)	0.117
Criteria 5: agitation or psychomotor retardation	34 (72.3)	22 (64.7)	0.463
Criteria 6: fatigue	44 (93.6)	27 (79.4)	0.055
Criteria 7 feelings of worthlessness or excessive guilt	43 (91.5)	28 (82.4)	0.217
Criteria 8: diminished ability to think or concentrate	46 (97.9)	27 (79.4)	0.006 *
Criteria 9: recurrent thoughts of death	30 (63.8)	10 (29.4)	0.002 *

Notes: ^a Student's T-Test * Significance ($p < 0.05$). HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, BDI: Beck Depression Inventory, SSI: Suicidal Ideation Scale, HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, LSC-R: Life Stressor Checklist-Revised.

Taking into account the DSM-IV-TR depression criteria for the diagnosis of depression, five (or more) criteria should be present during the same 2-week period and should represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either: depressed mood or loss of

interest or pleasure. The nine criteria are described in Table 2. First, there were no differences between groups for the first criteria (depressed mood), showing both groups with a similar prevalence of these criteria (97.9% in Primary MD vs. 94.1% in AI-MD). However, differences were found for the second criteria (anhedonia). The majority of Primary MD participants (97.9%) reported this symptom while a lower number in AI-MD participants reported it (82.4%) ($p = 0.014$). There were differences in relation to the third criterion, changes in weight and/or appetite; AI-MD patients showed a higher prevalence (91.2%) than patients with primary episodes (72.3%) ($p = 0.036$). There were also differences in the eight criteria (diminished ability to concentrate), more frequent among PMD patients (97.9%) than AI-MD group of patients (79.4%) ($p = 0.006$). Finally, differences were found in recurrent thoughts of death (criteria 9), where 63.8% of PMD patients showed these criteria and 29.4% of AI-MD patients ($p = 0.002$). There were no differences in other depression criteria.

3.2. Blood Test Results

Regarding the blood test results, AI-MD participants had more significant abnormal results in comparison with Primary MD in the following: TSH ($p = 0.016$), AST ($p < 0.001$), ALT ($p < 0.001$), ALP ($p = 0.043$) and GGT ($p < 0.001$). There were no significant differences in the results of CRP levels, bilirubin, cholesterol and triglycerides between groups. Table 3 shows the total number of participants (or percentage) with pathological results in both groups.

Table 3. Results of pathological blood test in Primary MD and AI-MD groups.

Biochemical Paramaters	Subjects with Abnormal Values *		<i>p</i>
	Primary MD	AI-MD	
(Normal Values)	N (%)	N (%)	
TSH ^a (10–38 mcUI/mL)	0	4 (12.5)	0.016 **
Bilirubin ^b (0.2–1.2 mg/dL)	2 (5)	4 (12.1)	0.270
AST ^c (UI/L) 10–38 UI/L	4 (9.3)	17 (51.5)	<0.001 **
ALT ^d (UI/L) 7–41 UI/L	14 (32.6)	26 (76.5)	<0.001 **
ALP ^e (40–129 UI/L)	3 (8.6)	9 (27.3)	0.043 **
GGT ^f (8–61 UI/L)	11 (32.4)	26 (78.8)	<0.001 **
Cholesterol ^g (50–129 mg/dL)	25 (59.5)	16 (48.5)	0.340
Triglycerides ^h (40–150 mg/dL)	14 (33.3)	7 (21.9)	0.279
CRP ⁱ (0–0.8 mg/dL)	13 (31.7)	15 (57.7)	0.378

Notes: ^a Chi-Square. * There were no patients with values below the lower range in all the parameters analysed. The parameters were considered abnormal when the value was above the highest range; ** Significance ($p < 0.05$), Thyroid-stimulating hormone (TSH), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), C Reactive Protein (CRP). ^a $n = 76$, ^b $n = 73$, ^c $n = 76$, ^d $n = 77$, ^e $n = 68$, ^f $n = 67$, ^g $n = 74$, ^h $n = 74$, ⁱ $n = 67$.

3.3. GWAS Results

Variants with a missing rate higher than 5% or having a minor allele frequency lower than 1% or deviating significantly from Hardy–Weinberg equilibrium were filtered out. From the original 814,923

variants, 508,097 were considered for further analysis. A total of 24 samples were removed after quality control. For 16 individuals, unusual Identity By Descent (IBD) values were observed when compared to the rest of patients and were discarded due to possible contamination. An additional individual showed an heterozygosity rate deviating from the heterozygosity observed in the rest of patients. Principal component analysis (PCA) was performed to assess ancestry and seven patients with non-European ancestry were discarded for further analysis. As association analyses are generally performed considering only variants with a high frequency in the population, variants with a frequency lower than 5% in the sequenced samples were filtered out. For each single variant, among the 341,946 common variants for genotyping data, three different tests were performed separately: (i) basic allelic chi-square, (ii) Fisher's exact test and (iii) logistic regression. A Manhattan plot resulted from each test (Figure 1). For each test, we created a table that contains the odd-ratios obtained (effect of the variants) and p -values, for more information about this tables see Tables A1–A3.

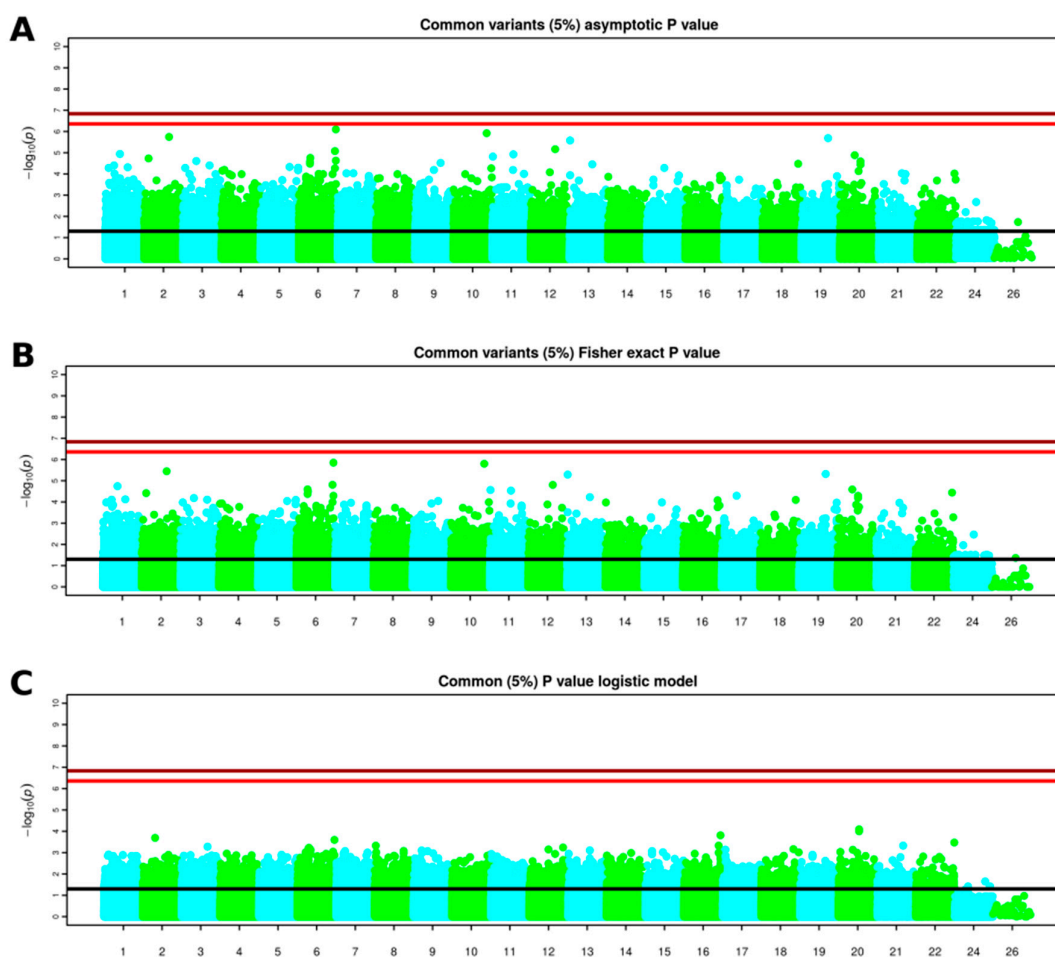


Figure 1. Manhattan plots indicating the negative base 10 logarithm of the p -values obtained performing: basic allele chi-square test (A) and Fisher's exact test (B) and logistic regression model (C) on 341,946 common variants obtained from whole genome genotyping data. The black horizontal line represents a significance level of 0.05. The light red horizontal line represents the multiple testing obtained considering the number of independent loci; the dark red horizontal line represents the multiple testing threshold obtained considering the total number of considered common variants. Chromosomes over 22 represent sexual and mitochondrial chromosomes.

Apart from testing each single variant, covariates were also included into the logistic model. When including all the provided covariates into the logistic model even the most minimal differences between two groups of samples disappeared, suggesting that correcting for all these covariates jointly is not useful to identify the genetic differences between the two groups of individuals in our study. On the other hand, covariates were also analysed separately in Figure 2 and none of the variants reached statistical significance.

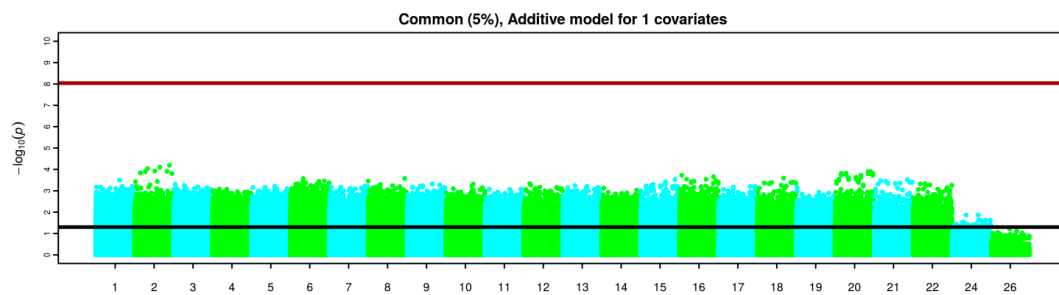


Figure 2. Manhattan plot indicating the negative base 10 logarithm of the p -values obtained when including each single covariate into the logistic regression model for 341,946 common variants from whole genome genotyping data. For each individual variant, a single test for each covariate was performed, so for each variant, 16 different tests were performed and each test is represented by a point in the Manhattan plot. The black horizontal line represents a significance level of 0.05. The dark red horizontal line represents the multiple testing threshold obtained considering the total number of performed tests (Number of variants \times Number of covariates). Chromosomes over 22 represent sexual and mitochondrial chromosomes.

Overall, none of the variants reached significance beyond multiple testing thresholds, although, some suggestive variants were observed in chromosomes 2, 6, 10, 13 and 19 in the basic allele chi-square test and Fisher's exact test (Figure 2).

Interestingly, variants rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 and rs529060937 were among the top 20 variants for all the three different applied association tests; moreover 17 over the 20 SNPs listed in Table 4 were also represented in Table 4 meaning that a basic allele chi-square test and Fisher's exact test produced very similar results. Covariates analyses in a regression model did not provided any significant result. Table 4 shows further information of the five relevant variants.

Table 4. Genetic information of the five relevant variants.

SNP	Gene	Function	Probeset ID	Genotype Category
rs3130531		intergenic	AX-11435435	PolyHighResolution
rs7772901	PDE10A	intron variant	AX-11644567	PolyHighResolution
rs73115241		intergenic	AX-13511810	PolyHighResolution
rs386580033	PSORS1C1	intron variant	AX-35729741	PolyHighResolution
rs529060937	PSORS1C1	intron variant	AX-35729743	PolyHighResolution

4. Discussion

AI-MD is a common and clinically relevant condition that should be better characterized to improve its diagnosis and adequate treatment. This study has found clinical and biological features that may help physicians in differentiating AI-MD from primary MD and improve the knowledge about their etiopathology and also, its therapeutic approach. Clinical differences were found mainly in family history of diseases; criteria used for depression diagnosis, lifetime traumatic stressors and medical comorbidities. However, non-genetic differences were found.

AI-MD patients showed greater alcohol use and a family history of other substances use disorders, whilst in contrast, MD patients showed greater family history of depression. Interestingly, AI-MD

patients showed greater lifetime stressors events such as physical abuse, childhood abuse, intimate partner violence, etc. These findings are consistent with other animal and human studies reporting an association between traumatic events and SUDs [63–67]. Furthermore, as expected, AI-MD showed more medical comorbidity possibly by the effects related to the alcohol use, and its toxicity [68]. Finally, overall, personality dimensions and traits did not show large differences between groups.

We identified some further differences in the criteria used to diagnose MD according to DSM-IV-TR [69]. We only found differences in four of the nine criteria used to diagnose depression. AI-MD patients met with more frequency the criteria related to changes in weight. The high medical comorbidity found among AI-MD patients may explain this significant difference related to weight criteria [70,71] although we have not detected this association in our sample. Other authors have found different criteria between Primary and Induced depression associated with cocaine use disorder [72]; however, these authors found more “weight changes” in the primary depression group compared to induced depression group. In contrast, Primary MD patients met more criteria related to anhedonia, loss of concentration and recurrent thoughts of death. Our results are not according to other studies and show that depressive co-morbidity in patients with AUD may thus be characterized by more pronounced levels of anhedonia, as compared to other symptom domains of depression [73]. Animal and human studies were the focus in the paper of anhedonia as a transdiagnostic symptom. Anhedonia is a core symptom in depression and it is also involved in addictive disorders [74]. In this sense, dysregulation of the reward system and alterations in ventral extrapyramidal circuits were described in both disorders [75,76]. These findings imply acute dysfunction within mesolimbic dopamine pathways, although the cause of such alterations is unclear [77].

The differences in the blood test in terms of liver enzymes having a greater prevalence of abnormal results in the AI-MD group, in the same line as the severe medical condition, were expected due to the well recognized association between alcohol use and liver disease (for review Fuster and Samet, 2018) [78], ranging from steatosis to cirrhosis and liver cancer. A relationship between liver disease, AUD and depressive symptoms has also been described [79]; the underlying mechanism could be associated with inflammatory processes that are worsened by alcohol consumption [80]. Finally, animal and human studies have described an association between changes in the hypothalamus–pituitary–thyroid (HPT) axis and AUD [81]; these changes seems to normalize after detoxification [82,83]. The mechanism that has been related with changes in TSH levels is that alcohol could affect the feedback inhibition of the thyroid hormones by having a direct toxic effect on the thyroid gland and a compensatory increase in the thyroid release hormone secretion.

Regarding GWAS findings, single variant association analysis did not produce any significant result nor when including clinical covariates (jointly, separately or combinations of them). Nevertheless, some suggestive variants were identified: 5 SNPs having the lowest P-values for the 3 types of statistical analysis were: rs3130531, rs7772901, rs73115241, rs386580033 and rs529060937. As far as we know, none of those SNPs have been previously associated to depression, nor alcohol use disorder. For the rs3130531, the T allele was more prevalent in the AI-MD group compared to Primary MD group of patients. This SNP has been implicated in somatic illness as rheumatoid arthritis [84] and diabetes [85], but at this moment, no association has been described previously with depression nor AUD. The rs73115241 is an intergenic variant, located in Chromosome 20 with no currently known function. The T allele was more prevalent in the AI-MD group compared to the Primary MD group. The rs7772901, is an intronic variant; in our sample, the C allele was more prevalent in the AI-MD group than in the Primary MD group of patients. Finally, rs386580033 and rs529060937 correspond both to intronic variants, probably with a regulatory function. In our sample, the A and the G allele, respectively, were more prevalent in the Primary MD group than in the AI-MD diagnosed patients.

Our findings have some limitations that should be considered. The main limitation is related to the small sample size and not having control groups to compare (healthy controls and AUD non-depressed controls). The analysis performed did not show differences in women, but this could be related with the sample size, which has made it not possible to study the effect of gender. Depressive disorders are

more common in women than men, moreover, depression associated with addictive disorders (either primary or induced) is more prevalent in women with SUD than in men, and more frequent than expected in women without any SUD [86]. Differences have also been found in clinical presentation and some neurobiological markers [87]. A bigger sample size could help to detect gender differences. Furthermore, replication is required in an independent set of samples and/or using alternative and more complex genomic risk score methods. In addition, MD and AUD has a modest heritability, both are polygenic disorders meaning that many genetic variants have an individual small effect size. Finally, due to the effects of alcohol consumption in inflammatory pathways which also have been related with depression, it would be important to replicate these findings, comparing them with a group of AUD without any depression.

In spite of these limitations, the accurate process of phenotype and genotype of the samples is a strong point of the study. AI-MD has crucial implications for both prognosis and therapeutic approaches. In two previous meta-analyses of antidepressant treatments in comorbid depression with substance use, the lack of response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) was explained by the possible confounding factor of the presence of substance-induced depression in the samples [17,18]. In this context, the distinction between Primary MD and AI-MD might be crucial to improve treatment strategies and outcomes. To date, the diagnosis is based on clinical criteria (using DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) or ICD-10 (Organización Mundial de la Salud 2000)) but there is still a need for specific biomarkers to facilitate the identification of AI-MD to improve diagnosis and clinical management. In this sense, genetic studies including expression studies, pharmacogenomics and epigenetics can improve the diagnosis, therapeutic approach and prognosis of these prevalent diseases.

5. Conclusions

This preliminary study has found clinical and biological features that may help physicians in differentiating AI-MD from primary MD. These results will facilitate future studies to increase the knowledge about their etiopathology and its therapeutic approach.

Author Contributions: Conceptualization, M.T., F.F. and J.T.; methodology M.T., F.F. and J.T.; software, A.F., J.T., N.S. and M.A.-F.; validation, A.F., J.T., N.S. and M.A.-F.; formal analysis, A.F., J.T., N.S. and M.A.-F.; investigation A.F., J.T. and M.A.-F.; resources A.F., J.T. and M.A.-F.; data curation, A.F., J.T., N.S. and M.A.-F.; writing—original draft preparation, A.F.; writing—review and editing, M.T., F.F., N.S. and A.F.; visualization, A.F.; supervision, M.T. and F.F.; project administration, M.T., F.F. and J.T.; funding acquisition, M.T., F.F. and J.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme 2014–2020 under Grant Agreement No. 634143 (MedBioinformatics) and ISCIII-Red de Trastornos Adictivos-RTA-FEDER (RD12/0028/0009 and RD16/0017/0010). Acció instrumental d'Intensificació de Professionals de la Salut—Facultatius especialistes (PERIS: SLT006/17/00014).

Acknowledgments: We would like to thank E.M., M.P., C.G. and the CAS Barceloneta nursing for their valuable assistance throughout the clinical part of the study. The authors thank the participants and the psychiatry research support staff for their generosity and interest, which made this study possible.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest.

Appendix A

For the purpose of this report, a table reporting those relevant differences (not achieving statistically significance) in allele frequency between the two groups were created for each test. The tables only contain those variants showing higher differences between groups. For each table we report different fields (columns) according to the specific test conducted. The physical position (Pos) reported in the tables refers to GRCH 38 version from the Genome Reference Consortium. In Tables A1–A3 are listed the 20 SNPs showing the lowest *p*-values for basic allele chi-square test, Fisher's exact test, and logistic regression, respectively.

Table A1. Basic allele chi-square test.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	Alternative Allele	F_AI-MD	F_Primary MD	OR	p Value
rs73250026	6	165960669	G	A	0.35	0.01429	37.15	7.991×10^{-7}
rs12355672	10	123921288	A	G	0.3	0	NA	0.000001204
rs2602186	2	159271306	A	G	0.3421	0.01471	34.84	0.000001802
rs2245046	19	47858424	A	G	0.3684	0.02857	19.83	0.000002057
rs61955462	13	21009654	A	G	0.45	0.07143	10.64	0.000002643
rs76785029	12	94882905	T	C	0.3421	0.02857	17.68	0.000006816
rs77332950	6	162137147	T	C	0.375	0.04412	13	0.000008363
rs11163044	1	81002495	T	C	0.25	0	NA	0.00001147
rs61893521	11	76392642	A	G	0.425	0.07353	9.313	0.0000119
rs73124405	20	20515790	T	G	0.3421	0.0303	16.64	0.00001311
rs10839772	11	1850324	A	G	0.55	0.1571	6.556	0.00001524
rs3130531	6	31206616	A	G	0.7105	0.2794	6.33	0.00001749
rs116179105	2	19494199	A	G	0.2895	0.01471	27.3	0.00001855
rs7772901	6	165959846	C	A	0.475	0.1143	7.012	0.00002349
rs28504201	3	58573163	A	G	0.4	0.07143	8.667	0.00002465
rs73115241	20	38797004	T	C	0.425	0.08571	7.884	0.00002561
rs386580033	6	31091163	A	G	0.2	0.6176	0.1548	0.00002629
rs2771040	9	108152199	G	A	0.4737	0.1143	6.975	0.00003021
rs529060937	6	31091197	G	A	0.2105	0.6286	0.1576	0.00003293
rs73485007	18	74495070	T	C	0.2778	0.01471	25.77	0.00003323

Notes: Chr: Chromosome, SNP: SNP ID, Pos: Physical position (base-pair), F_AI_MD: Frequency of this allele in AI-MD, F_Primary MD: Frequency of this allele in Primary MD, OR: Estimated odds ratio, P: Asymptotic p -value for this test.

Table A2. Fisher's exact test.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	Alternative Allele	F_AI-MD	F_Primary MD	OR	p Value
rs73250026	6	165960669	G	A	0.35	0.01429	37.15	0.000001416
rs12355672	10	123921288	A	G	0.3	0	NA	0.000001588
rs2602186	2	159271306	A	G	0.3421	0.01471	34.84	0.000003575
rs2245046	19	47858424	A	G	0.3684	0.02857	19.83	0.000004805
rs61955462	13	21009654	A	G	0.45	0.07143	10.64	0.000005148
rs77332950	6	162137147	T	C	0.375	0.04412	13	0.00001555
rs76785029	12	94882905	T	C	0.3421	0.02857	17.68	0.00001572
rs11163044	1	81002495	T	C	0.25	0	NA	0.00001807
rs386580033	6	31091163	A	G	0.2	0.6176	0.1548	0.00002548
rs73124405	20	20515790	T	G	0.3421	0.0303	16.64	0.00002572
rs10839772	11	1850324	A	G	0.55	0.1571	6.556	0.00002733
rs61893521	11	76392642	A	G	0.425	0.07353	9.313	0.0000293
rs3130531	6	31206616	A	G	0.7105	0.2794	6.33	0.00003134
rs137916	22	50491713	A	G	0.025	0.3529	0.04701	0.00003637
rs116179105	2	19494199	A	G	0.2895	0.01471	27.3	0.00003841
rs529060937	6	31091197	G	A	0.2105	0.6286	0.1576	0.00004234
rs7772901	6	165959846	C	A	0.475	0.1143	7.012	0.00005108
rs915476	17	32288009	C	T	0	0.2857	0	0.00005113
rs73115241	20	38797004	T	C	0.425	0.08571	7.884	0.00005121
rs17780066	13	78448090	T	C	0.2368	0	NA	0.00005933

Notes: Chr: Chromosome, SNP: SNP ID, Pos: Physical position (base-pair), F_AI_MD: Frequency of this allele in AI-MD, F_Primary MD: Frequency of this allele in Primary MD, OR: Estimated odds ratio, P: Asymptotic p -value for this test.

Table A3. Logistic regression.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	OR	p Value
rs73115241	20	38797004	T	14.1	0.00008067
rs6028915	20	38786218	C	13.63	0.0001002
rs9933149	16	87226206	T	0.06377	0.0001541
rs2162380	2	64556555	A	12	0.0002039
rs7772901	6	165959846	C	9.49	0.0002534
rs2301584	22	51171497	A	11.89	0.0003368
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704
rs4876226	8	2059004	T	9.259	0.0004704

Table A3. Cont.

SNP	Chr	Pos	Effect Allele	OR	p Value
rs16843122	3	135278749	C	0.08456	0.0005255
rs4765145	12	124843104	C	0.05933	0.0005727
rs3130531	6	31206616	A	5.473	0.0005918
rs386580033	6	31091163	A	0.1706	0.0006138
rs7407243	18	70010868	G	9.425	0.000684
rs529060937	6	31091197	G	0.1759	0.0007074
rs4913427	12	68631620	T	0.1561	0.0007113
rs499691	6	32194339	T	7.06	0.0007266
rs1048677	17	3564716	G	7.575	0.0007284
rs6046396	20	19852503	G	6.717	0.0007339
rs34058147	13	75567543	G	0.1383	0.0007866

Notes: Chr: Chromosome, SNP: SNP ID, Pos: Physical position (base-pair), F_AI_MD: Frequency of this allele in AI-MD, F_Primary MD: Frequency of this allele in Primary MD, OR: Estimated odds ratio, P: Asymptotic p-value for this test.

References

- World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*; Poznyak, V., Rekke, D., Eds.; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018; ISBN 978-92-4-156563-9.
- WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders*; WHO: Geneva, Switzerland, 2017.
- Davis, L.; Uezato, A.; Newell, J.M.; Frazier, E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* **2008**, *21*, 14–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zimmerman, M. What should the standard of care for psychiatric diagnostic evaluations be? *J. Nerv. Ment. Dis.* **2003**, *191*, 281–286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Boschloo, L.; Vogelzangs, N.; Smit, J.H.; Van Den Brink, W.; Veltman, D.J.; Beekman, A.T.F.; Penninx, B.W.J.H. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect. Disord.* **2011**, *131*, 233–242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Melartin, T.K.; Rytysala, H.J.; Leskela, U.S.; Lestela-Mielonen, P.S.; Sokero, T.P.; Isometsa, E.T. Current Comorbidity of Psychiatric Disorders Among DSM-IV Major Depressive Disorder Patients in Psychiatric Care in the Vantaa Depression Study. *J. Clin. Psychiatry* **2002**, *63*, 126–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Karpyak, V.M.; Geske, J.R.; Hall-Flavin, D.K.; Loukianova, L.L.; Schneekloth, T.D.; Skime, M.K.; Seppala, M.; Dawson, G.; Frye, M.A.; Choi, D.S.; et al. Sex-specific association of depressive disorder and transient emotional states with alcohol consumption in male and female alcoholics. *Drug Alcohol Depend.* **2019**, *196*, 31–39. [[CrossRef](#)]
- Hasin, D.S.; Goodwin, R.D.; Stinson, F.S.; Grant, B.F. Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 1097. [[CrossRef](#)]
- Hasin, D.S.; Stinson, F.S.; Ogburn, E.; Grant, B.F. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 830. [[CrossRef](#)]
- Kessler, R.C. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol. Psychiatry* **2004**, *56*, 730–737. [[CrossRef](#)]
- Conner, K.R.; Pinquart, M.; Gamble, S.A. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *J. Subst. Abuse Treat.* **2009**, *37*, 127–137. [[CrossRef](#)]
- Ehlers, C.L.; Gilder, D.A.; Gizer, I.R.; Wilhelmsen, K.C. Indexing the 'dark side of addiction': Substance-induced affective symptoms and alcohol use disorders. *Addiction* **2019**, *114*, 139–149. [[CrossRef](#)]
- Boden, J.M.; Fergusson, D.M. Alcohol and depression. *Addiction* **2011**, *106*, 906–914. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lai, H.M.X.; Cleary, M.; Sitharthan, T.; Hunt, G.E. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* **2015**, *154*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- McHugh, R.K.; Weiss, R.D. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res.* **2019**, *40*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schuckit, M.A. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction* **2006**, *101*, 76–88. [[CrossRef](#)]

17. Nunes, E.V.; Levin, F.R. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *JAMA* **2004**, *291*, 1887–1896. [[CrossRef](#)]
18. Torrens, M.; Fonseca, F.; Mateu, G.; Farré, M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* **2005**, *78*, 1–22. [[CrossRef](#)]
19. Niciu, M.J.; Chan, G.; Gelernter, J.; Arias, A.J.; Douglas, K.; Weiss, R.; Anton, R.F.; Farrer, L.; Cubells, J.F.; Kranzler, H.R. Subtypes of major depression in substance dependence. *Addiction* **2009**, *104*, 1700–1709. [[CrossRef](#)]
20. Samet, S.; Fenton, M.C.; Nunes, E.; Greenstein, E.; Aharonovich, E.; Hasin, D. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction* **2013**. [[CrossRef](#)]
21. Magidson, J.F.; Wang, S.; Lejuez, C.W.; Iza, M.; Blanco, C. Prospective study of substance-induced and independent major depressive disorder among individuals with substance use disorders in a nationally representative sample. *Depress. Anxiety* **2013**, *30*, 538–545. [[CrossRef](#)]
22. Conner, K.R.; Gamble, S.A.; Bagge, C.L.; He, H.; Swogger, M.T.; Watts, A.; Houston, R.J. Substance-Induced Depression and Independent Depression in Proximal Risk for Suicidal Behavior. *J. Stud. Alcohol Drugs* **2014**, *75*, 567–572. [[CrossRef](#)]
23. Foulds, J.A.; Adamson, S.J.; Boden, J.M.; Williman, J.A.; Mulder, R.T. Depression in patients with alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis of outcomes for independent and substance-induced disorders. *J. Affect. Disord.* **2015**, *185*, 47–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Preuss, U.W.; Schuckit, M.A.; Smith, T.L.; Danko, G.P.; Dasher, A.C.; Hesselbrock, M.N.; Hesselbrock, V.M.; Nurnberger, J.I. A comparison of alcohol-induced and independent depression in alcoholics with histories of suicide attempts. *J. Stud. Alcohol* **2002**, *63*, 498–502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Schuckit, M.A.; Tipp, J.E.; Bergman, M.; Reich, W.; Hesselbrock, V.M.; Smith, T.L. Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2945 alcoholics. *Am. J. Psychiatry* **1997**, *154*, 948–957. [[CrossRef](#)]
26. Schuckit, M.A.; Smith, T.L.; Danko, G.P.; Pierson, J.; Trim, R.; Nurnberger, J.I.; Kramer, J.; Kuperman, S.; Bierut, L.J.; Hesselbrock, V. A comparison of factors associated with substance-induced versus independent depressions. *J. Stud. Alcohol Drugs* **2007**, *68*, 805–812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Cohn, A.M.; Epstein, E.E.; McCrady, B.S.; Jensen, N.; Hunter-Reel, D.; Green, K.E.; Drapkin, M.L. Pretreatment clinical and risk correlates of substance use disorder patients with primary depression. *J. Stud. Alcohol Drugs* **2011**, *72*, 151–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Tirado Muñoz, J.; Farré, A.; Mestre-Pintó, J.; Szerman, N.; Torrens, M. Dual diagnosis in Depression: Treatment recommendations. *Adicciones* **2018**, *30*, 66–76. [[CrossRef](#)]
29. Raimo, E.B.; Schuckit, M.A. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict. Behav.* **1998**, *23*, 933–946. [[CrossRef](#)]
30. Muench, C.; Schwandt, M.; Jung, J.; Cortes, C.R.; Momenan, R.; Lohoff, F.W. The major depressive disorder GWAS-supported variant rs10514299 in TMEM161B-MEF2C predicts putamen activation during reward processing in alcohol dependence. *Transl. Psychiatry* **2018**, *8*, 131. [[CrossRef](#)]
31. Tawa, E.A.; Hall, S.D.; Lohoff, F.W. Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcohol.* **2016**, *51*, 507–514. [[CrossRef](#)]
32. Lohoff, F.W. Overview of the Genetics of Major Depressive Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* **2010**, *12*, 539–546. [[CrossRef](#)]
33. Bland, R.C.; Newman, S.C.; Orn, H. Recurrent and Nonrecurrent Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **1986**, *43*, 1085. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kendler, K.S.; Kuhn, J.W.; Vittum, J.; Prescott, C.A.; Riley, B. The Interaction of Stressful Life Events and a Serotonin Transporter Polymorphism in the Prediction of Episodes of Major Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Weissman, M.M. Onset of Major Depression in Early Adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* **1984**, *41*, 1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Klein, D.N.; Lewinsohn, P.M.; Rohde, P.; Seeley, J.R.; Durbin, C.E. Clinical features of major depressive disorder in adolescents and their relatives: Impact on familial aggregation, implications for phenotype definition, and specificity of transmission. *J. Abnorm. Psychol.* **2002**, *111*, 98–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

37. Lyons, M.J.; Eisen, S.A.; Goldberg, J.; True, W.; Lin, N.; Meyer, J.M.; Toomey, R.; Faraone, S.V.; Merla-Ramos, M.; Tsuang, M.T. A Registry-Based Twin Study of Depression in Men. *Arch. Gen. Psychiatry* **1998**, *55*, 468–472. [[CrossRef](#)]
38. Luo, X.; Kranzler, H.R.; Zuo, L.; Wang, S.; Blumberg, H.P.; Gelernter, J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: Results from an extended case–control structured association study. *Hum. Mol. Genet.* **2005**, *14*, 2421–2434. [[CrossRef](#)]
39. Wang, J.C.; Hinrichs, A.L.; Stock, H.; Budde, J.; Allen, R.; Bertelsen, S.; Kwon, J.M.; Wu, W.; Dick, D.M.; Rice, J.; et al. Evidence of common and specific genetic effects: Association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum. Mol. Genet.* **2004**, *13*, 1903–1911. [[CrossRef](#)]
40. Sjöholm, L.K.; Kovanen, L.; Saarikoski, S.T.; Schalling, M.; Lavebratt, C.; Partonen, T. CLOCK is suggested to associate with comorbid alcohol use and depressive disorders. *J. Circadian Rhythm.* **2010**. [[CrossRef](#)]
41. Tambs, K.; Harris, J.R.; Magnus, P. Genetic and Environmental Contributions to the Correlation Between Alcohol Consumption and Symptoms of Anxiety and Depression. Results from a Bivariate Analysis of Norwegian Twin Data. *Behav. Genet.* **1997**, *27*, 241–250. [[CrossRef](#)]
42. Nurnberger, J.I.; Foroud, T.; Flury, L.; Su, J.; Meyer, E.T.; Hu, K.; Crowe, R.; Edenberg, H.; Goate, A.; Bierut, L.; et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am. J. Psychiatry* **2001**, *158*, 718–724. [[CrossRef](#)]
43. Andersen, A.M.; Pietrzak, R.H.; Kranzler, H.R.; Ma, L.; Zhou, H.; Liu, X.; Kramer, J.; Kuperman, S.; Edenberg, H.J.; Nurnberger, J.I.; et al. Polygenic Scores for Major Depressive Disorder and Risk of Alcohol Dependence. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 1153–1160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Gelernter, J.; Kranzler, H.; Sherva, R.; Almasy, L.; Koesterer, R.; Smith, A.; Anton, R.; Preuss, U.; Ridinger, M.; Rujescu, D.; et al. Genome-wide association study of alcohol dependence: Significant findings in African-and European-Americans including novel risk loci. *Mol. Psychiatry* **2014**, *19145*, 41–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Treutlein, J.; Cichon, S.; Ridinger, M.; Wodarz, N.; Soyka, M.; Zill, P.; Maier, W.; Moessner, R.; Gaebel, W.; Dahmen, N.; et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry* **2009**, *66*, 773–784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. CONVERGE. Consortium Sparse whole genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* **2015**, *523*, 588–591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Okbay, A.; Baselmans, B.M.; De Neve, J.-E.; Turley, P.; Nivard, M.G.; Fontana, M.A.; Meddens, S.F.W.; Linnér, R.K.; Rietveld, C.A.; Derringer, J.; et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat. Genet.* **2016**, *48*, 624–633. [[CrossRef](#)]
48. Hyde, C.L.; Nagle, M.W.; Tian, C.; Chen, X.; Paciga, S.; Wendland, J.; Tung, J.; Hinds, D.; Perlis, R.; Winslow, A. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat. Genet.* **2017**, *48*, 1031–1036. [[CrossRef](#)]
49. Balliet, W.E.; Edwards-Hampton, S.; Borckardt, J.J.; Morgan, K.; Adams, D.; Owczarski, S.; Madan, A.; Galloway, S.K.; Serber, E.R.; Malcolm, R. Depressive symptoms, pain, and quality of life among patients with nonalcohol-related chronic pancreatitis. *Pain Res. Treat.* **2012**. [[CrossRef](#)]
50. Edwards, A.C.; Aliev, F.; Bierut, L.J.; Bucholz, K.K.; Edenberg, H.; Hesselbrock, V.; Kramer, J.; Kuperman, S.; Nurnberger, J.I.; Schuckit, M.A.; et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. *Psychiatr. Genet.* **2012**, *22*, 31–41. [[CrossRef](#)]
51. Edwards, A.C. Challenges in the Study of Genetic Variants of Comorbid Alcohol Use Disorder and Major Depression. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 1193–1194. [[CrossRef](#)]
52. Zhou, H.; Polimanti, R.; Yang, B.-Z.; Wang, Q.; Han, S.; Sherva, R.; Nuñez, Y.Z.; Zhao, H.; Farrer, L.A.; Kranzler, H.R.; et al. Genetic Risk Variants Associated With Comorbid Alcohol Dependence and Major Depression. *JAMA Psychiatry* **2017**, *74*, 1234–1241. [[CrossRef](#)]
53. American Psychiatric Association. *DSM-IV TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*; Masson: Barcelona, Spain, 2002.
54. Hasin, D.S.; Samet, W.E.; Nunes, J.; Meydan, K.; Matseoane, B.A.R.; Waxman, B.A. Diagnosis of Comorbid Psychiatric Disorders in Substance Users Assessed With the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 689–696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

55. Torrens, M.; Serrano, D.; Astals, M.; Pérez-Domínguez, G.; Martín-Santos, R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the psychiatric research interview for substance and mental disorders and the structured clinical interview for DSM-IV. *Am. J. Psychiatry* **2004**, *161*, 1231–1237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Lobo, A.; Chamorro, L.; Luque, A.; Dal-Ré, R.; Badia, X.; Baró, E.; Lacámara, C.; González-Castro, G.; Gurrea-Escajedo, A.; Elices-Urbano, N.; et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg Depression and Hamilton Anxiety Rating Scales. *Med. Clin.* **2002**, *118*, 493–499. [[CrossRef](#)]
57. Bonicatto, S.; Dew, A.M.; Soria, J.J. Analysis of the psychometric properties of the Spanish version of the Beck Depression Inventory in Argentina. *Psychiatry Res.* **1998**, *79*, 277–285. [[CrossRef](#)]
58. Beck, A.T.; Kovacs, M.; Weissman, A. Assessment of suicidal intention: The Scale for Suicide Ideation. *J. Consult. Clin. Psychol.* **1979**, *47*, 343–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* **1959**, *32*, 50–55. [[CrossRef](#)]
60. Spielberger, C.D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI Form Y). 1983. Available online: <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0943> (accessed on 29 April 2020).
61. Cloninger, R.C. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use*; Center for Psychobiology of Personality, Washington University: St. Louis, MO, USA, 1994; ISBN 978-0-9642917-1-3.
62. Wolf, J.P.; Kimerling, R. PscNET Record Display—PscNET. In *Assessing Psychological Trauma and PTSD*; Wilson, J.P., John, P., Keane, T.M., Eds.; The Guilford Press: New York, NY, USA, 1997; pp. 192–238.
63. Kok, T.; De Haan, H.; Van Der Meer, M.; Najavits, L.; De Jong, C. Assessing traumatic experiences in screening for PTSD in substance use disorder patients: What is the gain in addition to PTSD symptoms? *Psychiatry Res.* **2015**, *226*, 328–332. [[CrossRef](#)]
64. Enoch, M.-A. The Role of Early Life Stress as a Predictor for Alcohol and Drug Dependence. *Psychopharmacology* **2011**, *214*, 17–31. [[CrossRef](#)]
65. Noori, H.R.; Helinski, S.; Spanagel, R. Cluster and meta-analyses on factors influencing stress-induced alcohol drinking and relapse in rodents. *Addict. Biol.* **2014**, *19*, 225–232. [[CrossRef](#)]
66. Reilly, M.T.; Noronha, A.; Goldman, D.; Koob, G.F. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology* **2017**, *122*, 3–21. [[CrossRef](#)]
67. Gilpin, N.W.; Weiner, J.L. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes Brain Behav.* **2017**, *16*, 15–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Mannelli, P.; Pae, C.U. Medical comorbidity and alcohol dependence. *Curr. Psychiatry Rep.* **2007**, *9*, 217–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. American Psychiatric Association. *DSM 5. Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales*; Masson: Barcelona, Spain, 2013; ISBN 9788498358100.
70. Calder, P.C.; Albers, R.; Antoine, J.-M.; Blum, S.; Bourdet-Sicard, R.; Ferns, G.A.; Folkerts, G.; Friedmann, P.S.; Frost, G.S.; Guarner, F.; et al. Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition. *Br. J. Nutr.* **2009**, *101*, 1–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Swanson, G.R.; Sedghi, S.; Farhadi, A.; Keshavarzian, A. Pattern of Alcohol Consumption and its Effect on Gastrointestinal Symptoms in Inflammatory Bowel Disease. *Alcohol* **2010**, *44*, 223–228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Alías-Ferri, M.; García-Marchena, N.; Mestre-Pintó, J.I.; Araos, P.; Vergara-Moragues, E.; Fonseca, F.; González-Saiz, F.; Rodríguez de Fonseca, F.; Torrens, M.; Group, N. Trastorno por uso de cocaína y depresión: Cuando el diagnóstico clínico no es suficiente. *Adicciones* **2020**. [[CrossRef](#)]
73. Levchuk, L.A.; Meeder, E.M.G.; Roschina, O.V.; Loonen, A.J.M.; Boiko, A.S.; Michalitskaya, E.V.; Epimakhova, E.V.; Losenkov, I.S.; Simutkin, G.G.; Bokhan, N.A.; et al. Exploring Brain Derived Neurotrophic Factor and Cell Adhesion Molecules as Biomarkers for the Transdiagnostic Symptom Anhedonia in Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression. *Front. Psychiatry* **2020**, *11*. [[CrossRef](#)]
74. Destoop, M.; Morrens, M.; Coppens, V.; Dom, G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 311. [[CrossRef](#)]
75. Batalla, A.; Homberg, J.R.; Lipina, T.V.; Sescousse, G.; Luijten, M.; Ivanova, S.A.; Schellekens, A.F.A.; Loonen, A.J.M. The role of the habenula in the transition from reward to misery in substance use and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *80*, 276–285. [[CrossRef](#)]
76. Becker, A.; Ehret, A.M.; Kirsch, P. From the neurobiological basis of comorbid alcohol dependence and depression to psychological treatment strategies: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* **2017**, *17*. [[CrossRef](#)]

77. Felger, J.C.; Treadway, M.T. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 216–241. [[CrossRef](#)]
78. Fuster, D.; Samet, J.H. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1251–1261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Le Strat, Y.; Le Foll, B.; Dubertret, C. Major depression and suicide attempts in patients with liver disease in the United States. *Liver Int.* **2015**, *35*, 1910–1916. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Huang, X.; Liu, X.; Yu, Y. Depression and chronic liver diseases: Are there shared underlying mechanisms? *Front. Mol. Neurosci.* **2017**, *10*, 134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Aoun, E.G.; Lee, M.R.; Haass-Koffler, C.L.; Swift, R.M.; Addolorato, G.; Kenna, G.A.; Leggio, L. Relationship between the thyroid axis and alcohol craving. *Alcohol Alcohol.* **2015**, *50*, 24–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Liappas, I.; Piperi, C.; Malitas, P.N.; Tzavellas, E.O.; Zisaki, A.; Liappas, A.I.; Kalofoutis, C.A.; Boufidou, F.; Bagos, P.; Rabavilas, A.; et al. Interrelationship of hepatic function, thyroid activity and mood status in alcohol-dependent individuals. *In Vivo* **2006**, *20*, 293–300.
83. Hermann, D.; Heinz, A.; Mann, K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* **2002**, *97*, 1369–1381. [[CrossRef](#)]
84. Lee, H.-S.; Lee, A.T.; Criswell, L.A.; Seldin, M.F.; Amos, C.I.; Carulli, J.P.; Navarrete, C.; Remmers, E.F.; Kastner, D.L.; Plenge, R.M.; et al. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol. Med.* **2008**, *14*, 293–300. [[CrossRef](#)]
85. Nejentsev, S.; Howson, J.M.M.; Walker, N.M.; Szeszeko, J.; Field, S.F.; Stevens, H.E.; Reynolds, P.; Hardy, M.; King, E.; Masters, J.; et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* **2007**, *450*, 887–892. [[CrossRef](#)]
86. Farré, A.; Tirado-Muñoz, J.; Torrens, M. Dual Depression: A Sex Perspective. *Addict. Disord. Their Treat.* **2017**, *16*, 180–186. [[CrossRef](#)]
87. Labaka, A.; Goñi-Balentiaga, O.; Lebeña, A.; Pérez-Tejada, J. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. *Biol. Res. Nurs.* **2018**, *20*, 383–392. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona