



JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

| | | | | |
|--------------|--------------|--------------|---------------|---|
| 1ª ANUALIDAD | 2ª ANUALIDAD | 3ª ANUALIDAD | MEMORIA FINAL | X |
|--------------|--------------|--------------|---------------|---|

Número Expediente: 20121054

Investigador Principal: Marta Torrens Mèlich

Equipo de investigación:

Diana Martínez-Sanvisens, Magín Farré (hasta 16.04.15); Clara Pérez-Mañá (desde 29.04.15); Francina Fonseca Casals (desde 28.03.16)

Título del Proyecto o subproyecto: Neurobiología de la depresión inducida por el alcohol: NEURODEP-OH

Título del Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto):

Organismo: Fundació Institut Mar d'Investigacions Mèdiques

Centro: INAD-IMIM-Parc de Salut Mar

Departamento: Adicciones

Comunidad Autónoma: Cataluña

Duración: 3 años ampliado 6 meses adicionales (autorización a 7/10/2015)

Fecha de inicio: 28/11/2012

Fecha de finalización: 28/05/2016

Año Convocatoria: 2012

Área Temática: Comorbilidad y complicaciones derivadas del consumo de cocaína y de alcohol.

Palabras Clave: dependencia del alcohol, depresión primaria, depresión inducida por alcohol, cortisol, test depleción triptófano



RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

Objetivo general

Determinar las diferencias clínicas, neurobiológicas y genéticas entre la Depresión Mayor primaria y la Depresión Mayor Inducida por Alcohol en pacientes que presentan de forma concomitante Depresión Mayor y Trastorno por Dependencia de Alcohol.

Diseño:

Estudio experimental aleatorizado, doble ciego, contrabalanceado, cruzado, controlado con placebo con tres grupos de pacientes. Evaluación experimental antes y después del test de Depleción Aguda de Triptófano y de la Prueba de Estrés Agudo (Test "Trier Social Stress")

Sujetos

- 1) Pacientes diagnosticados de trastorno por dependencia de alcohol (TD Alcohol) en remisión temprana y depresión mayor primaria (DMP) (DSM-IV-TR)
- 2) Pacientes diagnosticados de trastorno por dependencia de alcohol (TD alcohol) en remisión temprana y depresión inducida por alcohol (DMI) (DSM-IV-TR)
- 3) Pacientes diagnosticados de TD Alcohol en remisión temprana, sin depresión (DSM-IV-TR).

Procedimientos y setting

Todos los pacientes fueron evaluados en tres ocasiones (visita selección, y dos sesiones experimentales; depleción de triptófano/placebo (ingesta de la bebida y cápsulas de aminoácidos con y sin triptófano), y Test "Trier Social Test" ; separadas por una semana.

Visita de selección: evaluación en el Centro de Adicciones (CAS-Barceloneta)

- Protocolo de datos sociodemográficos, historia toxicológica y acontecimientos vitales estresantes (mediante escala LSC-R)
- Diagnósticos psiquiátricos mediante la versión española de la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) (DSM-IV-TR)
- Personalidad: mediante la versión española del Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger revisado (TCI-R)
- Depresión: mediante la versión española de la escala de Hamilton para la Depresión (HRSD), la POMS y escalas analógicas visuales (EAV) (0 a 100 mm).
- Ansiedad: mediante STAI-R y E y EAV de ansiedad (0 a 100 mm)
- Impulsividad: mediante versión española de escala impulsividad de Barrat
- En pacientes con dependencia de alcohol: versión castellana de la escala de abstinencia de alcohol CIWA para descartar sintomatología clínica debida a síndrome de abstinencia (Sullivan et al, 1989) y escala de efectos subjetivos ARCI.

Así mismo, de forma periódica y aleatoria se realizaron análisis de orina para descartar el consumo de sustancias durante el periodo completo del estudio.

Sesiones experimentales: llevadas a cabo en régimen de ingreso de 12 hs en la Unidad de Farmacología Clínica del IMIM-Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas

Test de Depleción Aguda de Triptófano

Los sujetos ingresaron a las 7.30 am, se les extrajo una muestra de sangre (T0) y contestaron escalas. A continuación se les administró una solución de aminoácidos (con/sin triptófano), permanecieron en reposo y a las 3 y 5 horas, se les extrajeron 10 ml de sangre (T1 y T2) y contestaron de nuevo los cuestionarios (Escala de depresión HRSD, escala de ansiedad STAI-E, escalas analógicas de depresión y ansiedad y evaluación de ansiedad social). En las muestras de sangre se determinaron triptófano total y libre.

Seguidamente realizaron el Test "Trier Social Stress" (TTS)

Test "Trier Social Stress" (TST)

Es una prueba de estrés agudo que consta de dos tareas, una de "hablar en público" y a continuación otra aritmética. El Test se inicia al recibir el sujeto las instrucciones de que debe hablar delante de un panel de personas sobre un tema concreto y tiene para ello 5 minutos de preparación. A continuación siguen 3 minutos de "hablar en público", e inmediatamente después se inician los 5 minutos de "tarea



aritmética". Se miden constantes fisiológicas de respuesta al estrés (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial), cuestionarios de ansiedad y extracción de sangre para cortisol, antes del TTS (pre-TTS), inmediatamente después de HP (post-HP), después de Arit (post-Arit) y a los 30 minutos de finalizar (post-30TTS).

Resultados

1.- Características clínicas de la muestra

En total se evaluaron 85 casos. De ellos 61 cumplían los criterios de inclusión en el estudio, pero sólo 33 casos aceptaron participar y de ellos, 32 casos realizaron las dos sesiones del estudio: 11 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Inducida (TD Alcohol + DMI); 10 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Primaria (TD Alcohol + DMP) y 10 casos de T. Dependencia del Alcohol sin Depresión Mayor (TD Alcohol). En la tabla 1 se describen las principales características sociodemográficas de la muestra:

| Variable | TD Alcohol + DMI N=11 | TD Alcohol + DMP N=10 | TD Alcohol N=10 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Sexo (Hombre/mujer) | 8/3 | 7/3 | N=10 |
| Edad (años) | 42.2±5.7 | 50.7±6.8 | 9/1 |
| Trabajando (%) | 36.4 | 10 | 42.9±5.9 |
| Historia consumo alcohol: | | | 10 |
| Edad inicio (años) | 16.1±2.9 | 17.5±10.4 | |
| Edad diagnósticos TDA (años) | 25.4±6.1 | 30.5±13.9 | |
| Abstinencia máxima (meses) | 27.3±28.9 | 44.8±44.0 | |
| Abstinencia total (meses) | 34.8±31.5 | 64.4±49.4 | |
| Antec. familiares de TUA (%) | 0.64±0.5 | 0.9±1.0 | |
| Historia de Depresión Mayor: | | | |
| Edad 1er episodio | 34,7±7,7 | 39,8±13,4 | |
| Nª de episodios | 3.27±2.2 | 2.4±1.7 | |

2.-Test de Depleción Aguda de Triptófano (TDAT)

A continuación se describen las concentraciones de triptófano (Figuras 1 a y 1 b); las puntuaciones en la sintomatología depresiva (mediante el HRSD) (Figuras 2a y 2b) en la situación de depleción (a) y no depleción (b) de triptófano durante el TDAT en los tres grupos de pacientes.

Como puede observarse en la figura 1a en la situación de depleción se produjo una los tres grupos de pacientes disminución de las concentraciones plasmáticas de triptófano, que no se produjo en la situación control de no depleción (figura 1b)

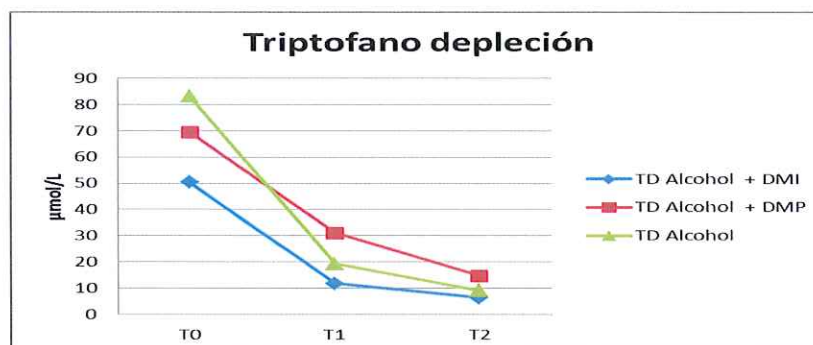


Figura 1a - Cambios en las concentraciones plasmáticas de triptófano durante el TDAT en que no se administró triptófano en el combinado de aminoácidos, en los tres grupos de estudio.

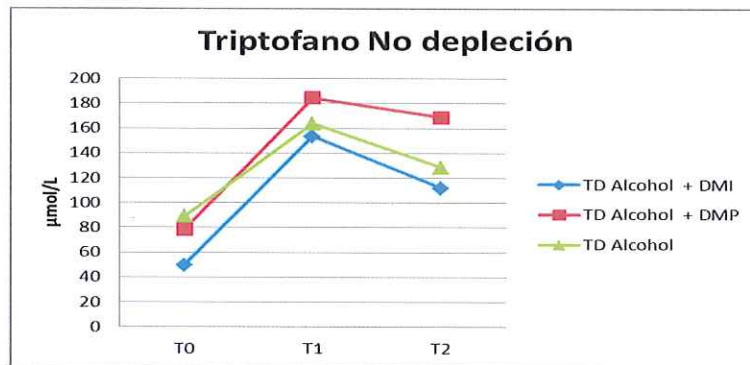


Figura 1b - Cambios en las concentraciones plasmáticas de triptófano durante el TDAT en que se administró triptófano en el combinado de aminoácidos (situación control), en los tres grupos de estudio.

La situación de depleción de triptófano produjo un incremento de la sintomatología depresiva evaluada mediante el HRSD sobretodo en el grupo de TD Alcohol y DM Primaria (Fig 2a), que no se produjo en la situación de no depleción (Fig.2b)

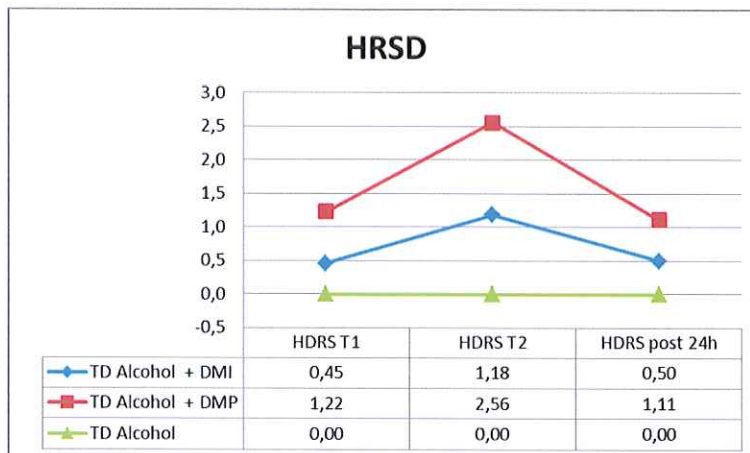


Figura 2a- Cambios en las puntuaciones de HRSD durante el TDAT en que no se administró triptófano en el combinado de aminoácidos, en los tres grupos de estudio.

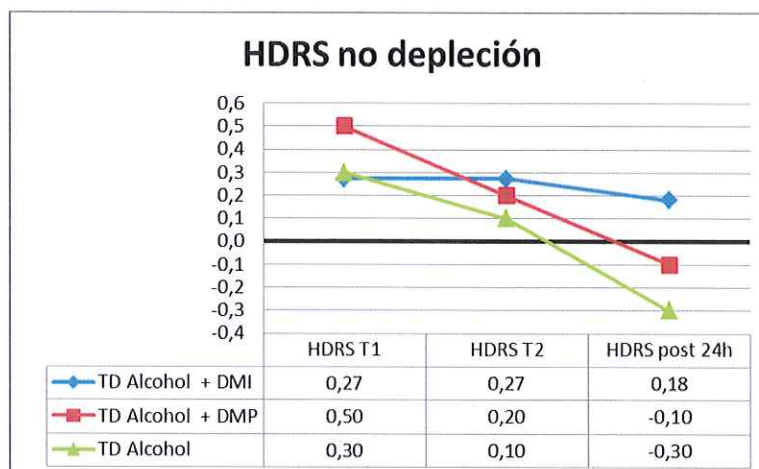


Figura 2b- Cambios en las puntuaciones de HRSD durante el TDAT en que se administró triptófano en el combinado de aminoácidos, en los tres grupos de estudio.



3- "Trier Social Test"

El "Trier Social Test" (TST), analiza respuesta al estrés mediante cambios en las concentraciones de cortisol en plasma y en la sintomatología de ansiedad evaluada mediante el STAI-Estado y las constantes fisiológicas de respuesta al estrés (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial). La evaluación se llevó a cabo en dos situaciones: tras el TDAT en situación de depleción y en la situación control. Se evaluó antes de TTS (pre-TTS), inmediatamente después de TTS (post-TTS) y 30 minutos más tarde (post 30-TTS). En las figuras 3 a 8 se describen los principales cambios encontrados al realizarse el TST post TDAT (control). No se presentan los datos correspondientes a las sesiones de TST tras TDAT en depleción.

Cómo puede observarse en la figura 3, si bien se produjo un aumento de la sintomatología ansiosa en los tres grupos, éste incremento fue mayor en el caso del grupo de pacientes con TD Alcohol y DMP

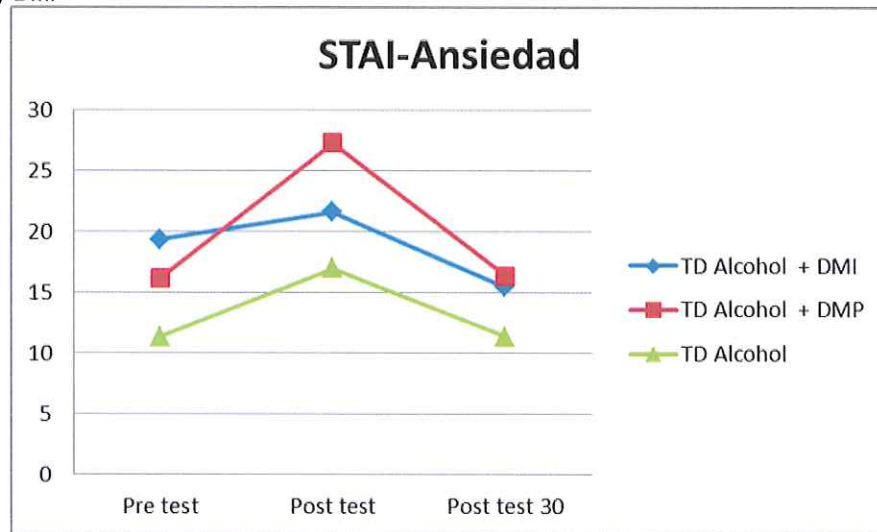


Figura 3 - Cambios en la sintomatología de ansiedad, medida mediante el STAI –Ansiedad estado en el TST, en los tres grupos de pacientes.

En referencia a las concentraciones plasmáticas de cortisol, destaca la respuesta aplanada de los pacientes del grupo TDAlcohol y DM Primaria, mientras que los otros dos grupos de pacientes presentaron un incremento de los niveles de cortisol plasmático (Figura 4)

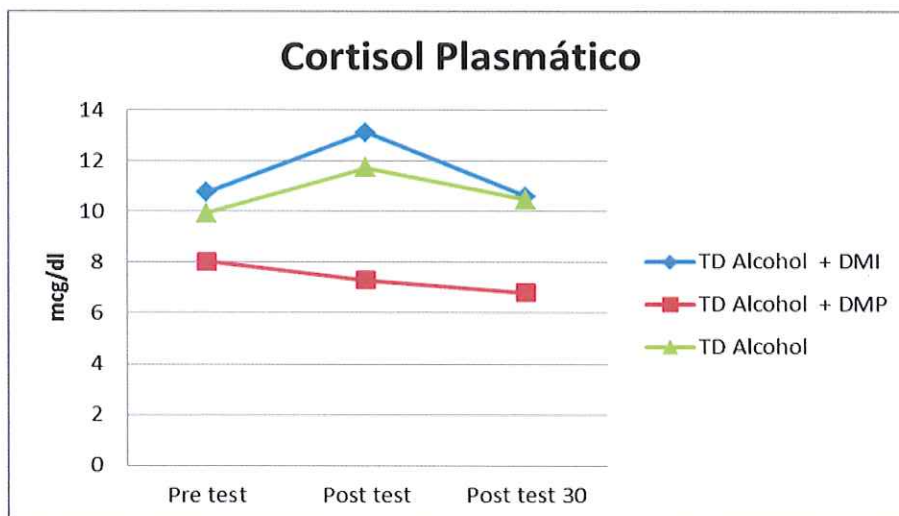


Figura 4- Cambios en las concentraciones plasmáticas de cortisol, en el TST, en los tres grupos de pacientes.



En cuanto a los cambios en las constantes fisiológicas de respuesta al estrés, se observa una respuesta similar en los tres grupos (Figuras 5-8)

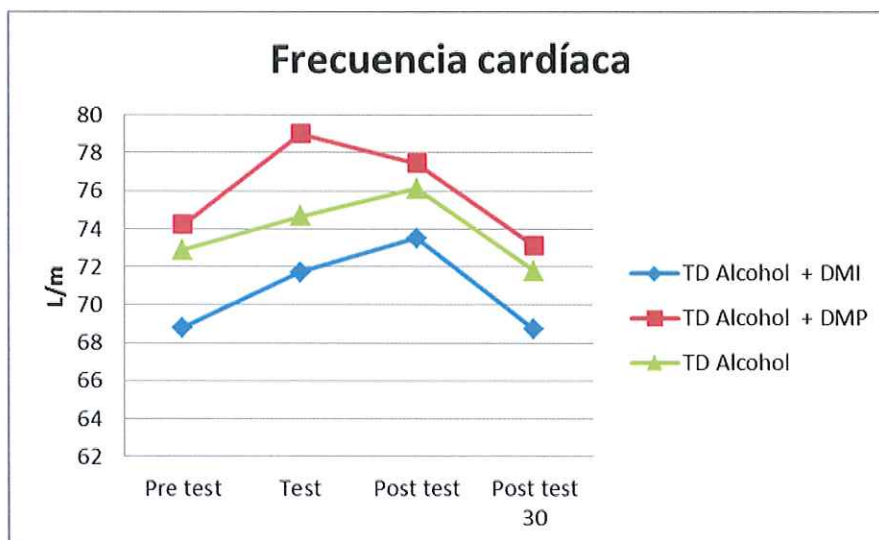


Figura 5- Cambios en la frecuencia cardíaca en el TST, en los tres grupos de pacientes.

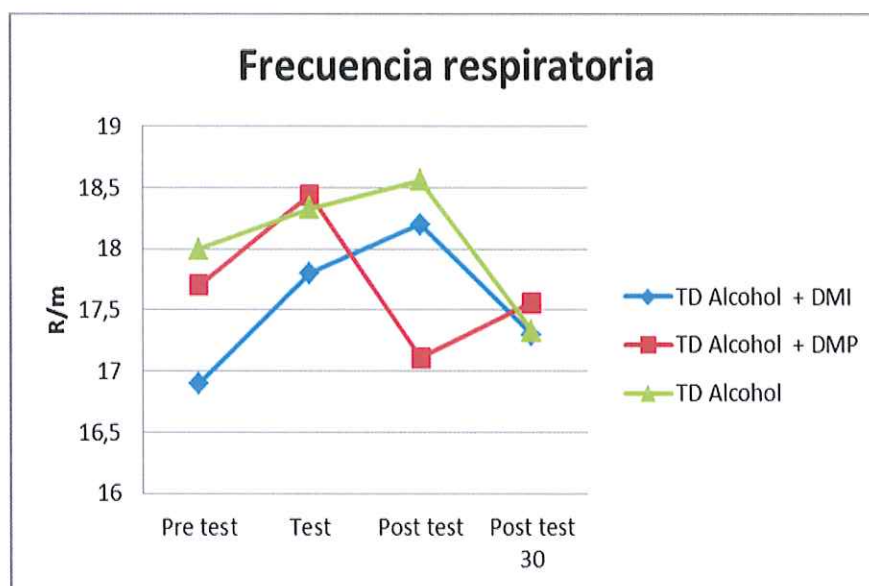


Figura 6- Cambios en la frecuencia respiratoria en el TST, en los tres grupos de pacientes

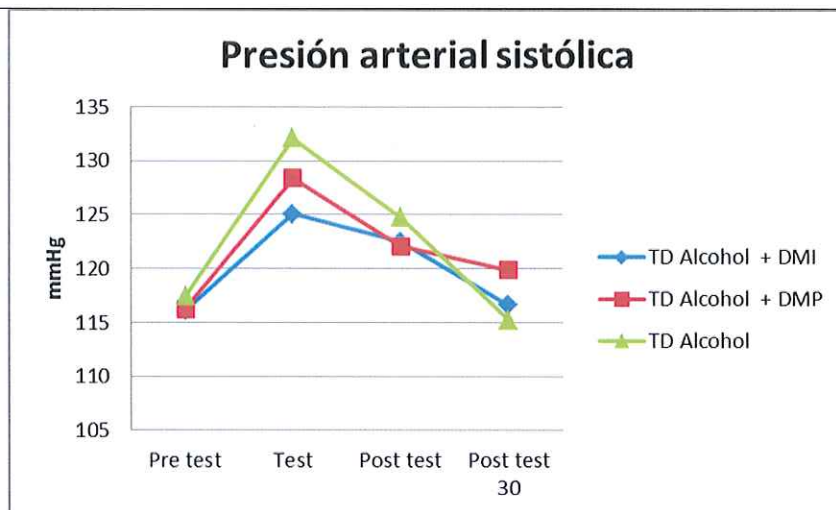


Figura 7- Cambios en la Presión Arterial Sistólica en el TST, en los tres grupos de pacientes

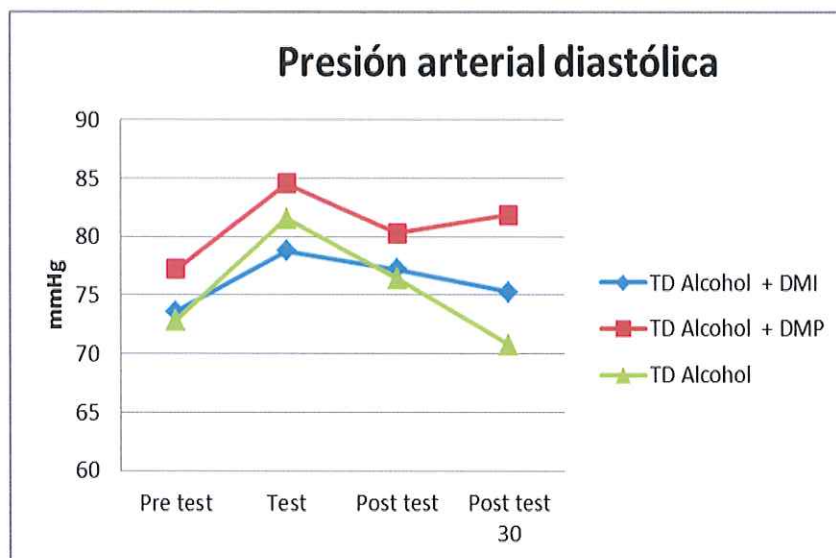


Figura 8- Cambios en la Presión Arterial Sistólica en el TST, en los tres grupos de pacientes

Conclusiones

El análisis preliminar de los resultados obtenidos permite afirmar la presencia de diferencias neurobiológicas entre las Depresiones Mayores Primarias y las Depresiones Mayores Inducidas en los pacientes con Depresión Mayor y T. Dependencia del Alcohol, tanto en el sistema serotoninérgico, como en la respuesta al estrés. Así, en el test de depleción del triptófano se observa un mayor aumento de la sintomatología depresiva en los pacientes con TD. Alcohol y DM Primaria, respecto a los pacientes con DM Inducida. Así mismo se ha observado una respuesta aplanada del cortisol al estrés sólo en las DM Primarias y no en las Inducidas por Alcohol.

Estos resultados apoyan las diferencias neurobiológicas en las depresiones asociadas al TD Alcohol y que podrían justificar la indicación de fármacos antidepresivos de distinto perfil farmacológico según el tipo de depresión, lo cual beneficiaría en una mejor respuesta terapéutica.



ARTÍCULOS PUBLICADOS, PONENCIAS, COMUNICACIONES, LIBROS/CAPÍTULOS, TESIS DOCTORALES, TRABAJOS DE GRADO Y CUALQUIER OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA GENERADA COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: Se adjuntará una separata en papel de cada uno de ellos junto con la memoria técnica de la anualidad correspondiente y se remitirá una copia en formato digital a pndinvestigacion@msssi.es para el fondo bibliográfico de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

Publicaciones

Torrens M, Mestre-Pintó JI, Tamarit C, Pérez-Mañá C, Farré A, Pérez de Heredia JL, Tirado J, Fonseca F, Farré M. Acute stress response in alcohol dependent subjects with comorbid depression. 12 Congress Europad, Leiden 27-29 May 2016. Heroin Add Related Clinical Problems, 2016; 18: 47-48.

Congresos

Torrens M. Co-morbid depression and substance disorders: where we are?. 17th International Society of Addiction Medicine (ISAM) Conference, Dundee 5-8/10/2015 (Ponencia)

Torrens M, Mestre-Pintó J, Tamarit C, Pérez-Mañá C, Farré A, Martí J, Papaseit E, Pérez de Heredia JL, Tirado J, Fonseca F, Farré M. Respuesta aguda al estrés en sujetos dependientes del alcohol con depresión comórbida. XVIII Jornadas Nacionales de Patología Dual. 14-16 de Abril 2016. Madrid. Libro de comunicaciones. p. 132.

Torrens M, Mestre-Pintó JI, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré M. Acute tryptophan depletion in cocaine-dependent subjects with comorbid depression. NIDA International Forum 2016, Palm Springs 10-12.06.16 (Poster), pag 15.

Torrens M, Mestre-Pintó JI, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Fonseca F, Farré M. Acute tryptophan depletion in cocaine-dependent subjects with comorbid depression. CPDD 78th Annual Scientific Meeting Program, June 11-16, 2016, Palm Springs. (Poster)

OBJETIVOS

PLANTEADOS: (Transcribir los del proyecto original)

Objetivos generales

Determinar las diferencias clínicas, neurobiológicas y genéticas entre la DM Independiente y la DM Inducida por Sustancias en pacientes que presentan de forma concomitante depresión y trastorno por dependencia de alcohol.

Objetivos específicos:

Estudiar en los tres grupos de pacientes y comparado con grupo control:

- 1- La presencia de cambios en el estado de ánimo después de la aplicación del test de depleción aguda con triptófano respecto a la situación basal.
- 2- El eje HHA y las respuestas vegetativas a la inducción de estrés mediante la el "Test social stress trial".
- 3- Los polimorfismos de sistema serotoninérgico (5-HTTLPR), receptor 5-HT2A y alfa2A-adrenoreceptor y cinasas reguladores GRK2, GRK3 y GRK5 y endocannabinoide (CNR1, CNR2) y factores neurotróficos (BDNF) y niveles plasmáticos de BDNF, relacionándolos con la depresión y el uso alcohol en los distintos grupos de pacientes.
- 4- Estudiar el sistema inmunitario.

ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto).

- 1- Se han evaluado 85 casos. De ellos 61 cumplían los criterios de inclusión en el estudio, pero sólo



33 casos aceptaron participar y de ellos, 32 casos realizaron las dos sesiones del estudio: 11 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Inducida (TD Alcohol + DMI); 10 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Primaria (TD Alcohol + DMP) y 10 casos de T. Dependencia del Alcohol sin Depresión Mayor (TD Alcohol).

- 2- Test de Depleción Aguda con Triptófano: se han realizado las dos sesiones de (con/sin triptófano) en 32 casos y 1 sola sesión en 6 casos más.
- 3- Test de estrés agudo: se han realizado las dos sesiones de TST (una tras TDAT en situación de depleción y otra sin depleción) en 32 casos y 1 sola sesión en 6 casos más.

Los resultados del BDNF, y la alfa-amilasa, se están evaluando en el momento de redactar esta memoria. Las determinaciones de los polimorfismos y del sistema inmunitario están pendientes de realizarse. Se llevaran a cabo cuando concluya la recogida de muestras del estudio NEURODEP-COCA-2 (FIS 12/01838) y se realizaran con financiación de la RETIC (RTA RD12/0028/0009).

La principal limitación del estudio ha sido la dificultad de reclutar pacientes que, aun cumpliendo los criterios de inclusión, aceptaran participar y acudir a las 2 sesiones del estudio.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

PROYECTADO:

Diseño:

Estudio experimental aleatorizado, doble ciego, contrabalanceado, cruzado, controlado con placebo con tres grupos de pacientes y un grupo de controles sanos. Evaluación experimental antes y después del test de Depleción Aguda de Triptófano y de la prueba de estrés agudo (Test "Trier Social Stress")

Sujetos

- 1) 20 pacientes diagnosticados de trastorno por dependencia de alcohol en remisión temprana y depresión mayor primaria (DSM-IV-TR)
- 2) 20 pacientes diagnosticados de trastorno por dependencia de alcohol en remisión temprana y depresión inducida por alcohol (DSM-IV-TR)
- 3) 20 pacientes diagnosticados de dependencia de alcohol en remisión temprana, sin depresión (DSMIV-TR).

Controles: 20 sujetos sanos sin trastornos psiquiátricos (actuales o previos). (reclutados en FIS previo, PS09/02121)

En caso de pacientes mujeres se controlará su ciclo menstrual, realizando la primera sesión en su fase folicular para controlar posibles diferencias en los resultados debido a la implicación del sistema serotoninérgico.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra los hemos calculado en función de la variable principal que son los síntomas de depresión aguda inducida por la depleción de triptófano. Para una diferencia de un punto en escala de depresión, con una desviación estándar de 1, un valor $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,20$, el tamaño de la muestra necesario para cada uno de los grupos de 16 sujetos. Considerando un 20% de abandonos, el número de sujetos por grupo es de 20 (total 60).

Procedimientos:

Todos los pacientes serán evaluados en tres ocasiones (visita selección, y dos sesiones experimentales; depleción de triptófano/placebo (ingesta de la bebida y cápsulas de aminoácidos con y sin triptófano), que estarán separadas una semana. La programación del estudio será:

Visita de selección:

- Protocolo de datos sociodemográficos, historia toxicológica y acontecimientos vitales estresantes (mediante escala LSC-R)
- Los diagnósticos psiquiátricos se realizarán de acuerdo con criterios diagnósticos DSM-IV mediante el uso de la versión española de la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM) (Torrens et al, 2004).
- La personalidad se evaluará mediante la versión española del Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger revisado (TCI-R) (Gutierrez-Zotes et al, 2004).



- La depresión se evaluará mediante la versión española de la escala de Hamilton para la Depresión (HRSD) (validada por Ramos-Brieva JA, et al. 1988) y la POMS (McNair et al. 1971) y escalas analógicas visuales (EAV) (0 a 100 mm).
- La ansiedad se evaluará mediante (STAI-R y E) de Spielberger (1970), versión española de TEA (1982) y EAV de ansiedad (0 a 100 mm)
- La impulsividad se evaluará mediante versión española de escala impulsividad de Barrat (Irribarren et al, 2011)
- En pacientes con dependencia de alcohol: versión castellana de la escala de abstinencia de alcohol CIWA para descartar sintomatología clínica debida a síndrome de abstinencia (Sullivan et al, 1989) y escala de efectos subjetivos ARCI (Lamas X, et al, 1994)

Así mismo, de forma periódica y aleatoria (según procedimientos estandarizados en nuestro centro) se realizarán análisis de orina para descartar el consumo de sustancias durante el periodo completo del estudio.

Sesión experimental:

Test de Depleción Aguda de Triptófano

Los sujetos de estudio, pacientes y controles, acudirán a las 8h de la mañana en ayunas y habiendo realizado una dieta baja en triptófano el día anterior. Se les extraerá una muestra de sangre (T0) y rellenarán los cuestionarios correspondientes. Después, a las 9:00 tomarán una solución de aminoácidos (con/sin triptófano). Los sujetos permanecerán en reposo y a las 3 y 5 horas, se extraerán muestras de 10 ml de sangre (T1 y T2) y contestarán de nuevo los cuestionarios (Escala de depresión HRSD, escala de ansiedad STAI-E, escalas analógicas de depresión y ansiedad y evaluación de ansiedad social). En las muestras de sangre se determinará triptófano total y libre, para determinar triptófano total, libre y la ratio con fenilalanina, isoleucina, leucina, tirosina, valina. Seguidamente realizarán Test "Trier Social Stress" (TTS)

Test "Trier Social Stress" (TTS)

Es una prueba de estrés agudo que consta de dos tareas, una de "hablar en público" y a continuación otra aritmética. El Test se inicia al recibir el sujeto las instrucciones de que debe hablar delante de un panel de personas sobre un tema concreto y tiene para ello 5 minutos de preparación. Después siguen 3 minutos de "hablar en público"(HP) (delante del panel y grabado en video) e inmediatamente después se inician los 5 minutos de "tarea aritmética"(Arit) (sustracción serial de un número de dos cifras sobre otro de cuatro cifras). Se miden constantes fisiológicas de respuesta al estrés (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial), cuestionarios de ansiedad y extracción de sangre para cortisol, antes del TTS (pre-TTS), inmediatamente después de HP (post-HP), después de Arit (post-Arit) y a los 30 minutos de finalizar (post-30TTS).

Variables

Clínicas:

- Datos sociodemográficos, historia toxicológica,
- Acontecimientos vitales estresantes mediante la escala LSC-R
- Impulsividad: mediante escala impulsividad de Barrat
- Depresión: gravedad mediante las puntuaciones en HRSD, POMS y la EAV depresión
- Ansiedad: gravedad de la ansiedad mediante las puntuaciones en STAI-E y la EAV ansiedad
- Respuesta vegetativa: frecuencia cardíaca, presión arterial, y frecuencia respiratoria.
- Perfil de personalidad: evaluada mediante la versión española de TCI-R
- Efectos subjetivos de la cocaína mediante puntuaciones en el ARCI

Bioquímica en sangre:

- Concentraciones de triptófano total y libre, fenilalanina, isoleucina, leucina, tirosina y valina.
- Concentraciones de cortisol, BDNF, TNF- α , IL-6, IL-2, IL-4
- Poblaciones celulares de CD8, CD3 y CD56
- Plaquetas: cinasas reguladores GRK2, GRK3 y GRK5

Bioquímica orina:

- Determinación de tóxicos en orina (según procedimientos estandarizados en nuestro centro) para descartar el consumo de sustancias durante el periodo completo del estudio.

Genéticas: estudio genético de las variantes existentes en los genes codificantes para:

- receptores de la serotonina 1B y 2B (HTR1B, HTR2A); del transportador serotonina (SERT) y polimorfismo (5-HTTLPR), y
- de receptores cannabinoides (CB1, CB2,) del BDNF y neuropeptido Y y del FGF2 y



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

endocannabinoide (CNR1, CNR2) y factores neurotróficos (BDNF)
- Expresión de receptores NK62A, NK612C, NK62D, ILT2, KIR, NKP30, NKP44, NKP46

Obtención de muestras de sangre y análisis:

Todos los sujetos, tras informar el consentimiento informado, se les extraerán para el estudio genético muestras de 10 ml de sangre periférica. Las muestras de sangre periférica se obtendrán sobre EDTA y se remitirán al laboratorio del CRG a temperatura ambiente para la extracción de DNA. El proceso de genotipado incluirá la extracción de DNA de las muestras de sangre, la cuantificación, normalización y genotipado. La tecnología que se prevé utilizar dado el diseño del estudio, es el sistema de genotipación SNPlex (Applied Biosystems). Con este sistema la discriminación alélica se realiza mediante electroforesis capilar en un analizador de DNA 3730xl y análisis semiautomatizado mediante el software GeneMapper. Se genotipará hasta 48 SNPs simultáneamente por muestra.

Análisis estadístico:

Se realizarán análisis paramétricos (ANOVA) o no paramétricos en función de las variables con paquete estadístico SPSS. Se realizarán estudios de estadística descriptiva incluyendo frecuencias alélicas, genotípicas y estimación del equilibrio Hardy-Weinberg (HWE). Para estudiar las asociaciones entre SNP's se utilizarán sus frecuencias alélicas genotípicas y de haplotipos ampliados en tablas de contingencia usando regresión logística con OD ratio e intervalos de confianza del 95%. Utilizaremos los paquetes estadísticos SPSS y Haploview, SNPAssistant y Phase.

Aspectos éticos:

El estudio ha sido aprobado por el CEIC de la Parc de Salut Mar con número: 2012/4903/I. Durante el estudio se han seguido las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]). Todos los sujetos se les informará de los objetivos y de las implicaciones del estudio tanto de forma oral como por escrito y deberán firmar su consentimiento. Los sujetos serán remunerados por el tiempo que deberán emplear en el estudio y por los desplazamientos.

ACTIVIDADES

PROYECTADAS:

Plan de Trabajo

Etapas 1): 32 meses Inclusión de casos. Introducción de los datos clínicos en la base de datos. Reuniones quincenales de seguimiento del estudio.

Etapas 2): 4 meses Introducción de los datos clínicos en la base de datos. Validación de la base de datos. Genotipación de las muestras. Análisis de resultados. Elaboración de los manuscritos. Reuniones de seguimiento del estudio

EJECUTADAS:

Plan de Trabajo

En total se evaluaron 85 casos. De ellos 61 cumplían los criterios de inclusión en el estudio, pero sólo 33 casos aceptaron participar y de ellos, 32 casos realizaron las dos sesiones del estudio: 11 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Inducida (TD Alcohol + DMI); 10 casos de T. Dependencia del Alcohol + Depresión Mayor Primaria (TD Alcohol + DMP) y 10 casos de T. Dependencia del Alcohol sin Depresión Mayor (TD Alcohol).

Los resultados del BDNF, y la alfa-amilasa, se están evaluando en el momento de redactar esta memoria. Las determinaciones de los polimorfismos y del sistema inmunitario están pendientes de realizarse. Se llevarán a cabo cuando concluya la recogida de muestras del estudio NEURODEP-COCA-2 (FIS 12/01838) y se realizarán con financiación de la RETIC (RTA RD12/0028/0009).

La principal limitación del estudio ha sido la dificultad de reclutar pacientes que, aun cumpliendo los criterios de inclusión, aceptaran participar y acudir a las 2 sesiones del estudio.



EN CASO DE FINANCIACIÓN DE ESTANCIA AVALADA POR EL NIDA:

- **Objetivos alcanzados:**

- **Actividades realizadas vinculadas con el proyecto:**

- **Duración de la estancia:**

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)

El análisis preliminar de los resultados parece apoyar la presencia de marcadores biológicos que permiten diferenciar entre las depresiones primarias y las depresiones inducidas en pacientes afectos de un trastorno por consumo de alcohol. El hallazgo tiene gran relevancia porque permitirá realizar un tratamiento más adecuado de las Depresiones en estos pacientes, en función si la DM es primaria o inducida, escogiendo el fármaco antidepresivo de perfil menos serotoninérgico (DM Inducida) o más serotoninérgico (DM primaria).

Este punto es especialmente relevante, en tanto en cuanto los antidepresivos de primera elección en la mayoría de las guías clínicas para la DM en TD Alcohol, son los fármacos inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (ISRS), y de acuerdo a nuestros resultados, deberían modificarse según se trate de DM Primaria o Inducida, ya que en este último caso no responderían a ISRS. De hecho estos datos permiten entender los resultados negativos de la mayoría de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se ha observado repetidamente que los ISRS no son eficaces en el tratamiento de la DM dual.

La co-ocurrencia de depresión y trastorno por dependencia de sustancias es muy frecuente y se asocia con un peor pronóstico de ambas patologías. El avance en el conocimiento de la neurobiología de la depresión asociada a los trastornos por consumos de sustancias es fundamental para poder diseñar mejores estrategias terapéuticas, basadas en las propias características de la depresión (independiente o inducida) lo que sin duda redundará en una mejoría del pronóstico de ambas patologías. Concretamente la depresión asociada a la dependencia de alcohol es muy frecuente, como han mostrado los estudios epidemiológicos también en nuestro medio y la necesidad de adecuar los tratamientos farmacológicos es importante para mejorar el pronóstico de ambas patologías.

TRANSFERENCIA Y DIFUSIÓN DE RESULTADOS A LA CIUDADANÍA: ACCIONES LLEVADAS A CABO. (En caso de memoria segunda anualidad y final)

Una vez se hayan analizado todos los resultados se redactaran las distintas publicaciones para ser enviadas a las mejores revistas del área y una vez aceptadas, se realizara una nota de prensa para la difusión de los resultados.

Además, los resultados finales del estudio NEURODEP (incluyendo los controles sanos y los controles con DM, ya estudiados) se presentaran en: el Congreso Nacional de Psiquiatría (Palma Mallorca Octubre-2016) y en el IV Congreso Internacional de Patología Dual que tendrá lugar en Madrid en Marzo-2017.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O RECURSOS (INCLUIDOS FONDOS PROPIOS) QUE FINANCIAN ESTE PROYECTO O PENDIENTES DE RESOLUCIÓN: importe, procedencia y aplicación
Las variables pendientes de análisis se llevaran a cabo con RTA

SUBVENCIONES O AYUDAS SOLICITADAS PARA ESTE PROYECTO Y NO CONCEDIDAS:
organismo, convocatoria y cantidad.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR:

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigacion@msssi.es la presente memoria y copia de toda la producción científica generada como consecuencia del proyecto.

En Barcelona a 25 de julio de 2016

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL