



Original

Metaanálisis de la asociación del polimorfismo BDNF Val66Met con la respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno depresivo mayor[☆]

Yan-Feng Zou, Dong-Qing Ye*, Xiao-Liang Feng, Hong Su, Fa-Ming Pan y Fang-Fang Liao

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, China

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Trastorno depresivo mayor
Factor neurotrófico de origen cerebral
Polimorfismo
Respuesta al tratamiento
Metaanálisis

R E S U M E N

El objetivo de nuestro metaanálisis fue evaluar la asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Se identificaron 8 estudios que incluían datos de 1.115 individuos. Estudiamos 2 fenotipos: tasa de respuesta y tasa de remisión. Se utilizó la OR como medida del efecto de la asociación en un modelo de efectos fijos/aleatorios. Se realizó un metaanálisis para los genotipos Met/Met frente a Val/Val, Val/Met frente a Val/Val, Met/Met frente a Val/Met, Val/Met + Met/Met frente a Val/Val, Met/Met frente a Val/Val + Val/Met, y alelo Met frente a alelo Val. Al combinar todos los grupos, se observó una asociación significativa del genotipo Val/Met con un aumento de la tasa de respuesta en comparación con el Val/Val en la población global (OR = 1,66, IC del 95% = 1,07-2,57, $p = 0,02$). En el análisis de subgrupos se obtuvieron resultados similares para la población asiática (OR = 1,83, IC del 95%, 1,03-3,26, $p = 0,04$), pero no para la población caucásica. No observamos una asociación significativa del polimorfismo BDNF Val66Met con la tasa de remisión. Este metaanálisis pone de manifiesto la asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM, y que los pacientes heterocigotos para Val66Met tienen una tasa de respuesta superior a la de los pacientes homocigotos Val/Val, especialmente en la población asiática.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder

A B S T R A C T

The aim of our meta-analysis was to assess the association between BDNF Val66Met polymorphism and treatment response in patients with MDD. Eight studies that included data from 1115 subjects were identified. We tested two phenotypes: response rate and remission rate. OR was used as a measure of the effect of the association in a fixed/random effect model. Metaanalysis was performed for genotypes Met/Met versus Val/Val, Val/Met versus Val/Val, Met/Met versus Val/Met, Val/Met + Met/Met versus Val/Val, Met/Met versus Val/Val + Val/Met, and Met allele versus Val allele. When all groups were pooled, a significant association of Val/Met genotype and increased response rate was found in comparison to Val/Val in overall population (OR = 1.66, 95%CI = 1.07-2.57, $P = .02$). In the subgroup analysis, similar result was shown in Asian population (OR = 1.83, 95%CI = 1.03-3.26, $P = .04$), but not in Caucasian population. We didn't observe a significant association of BDNF Val66Met polymorphism with remission rate. This meta-analysis demonstrates the association between BDNF Val66Met polymorphism and treatment response in patients with MDD, and Val66Met heterozygous patients have a better response rate in comparison to Val/Val homozygote patients, especially in Asian population.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Major depressive disorder
Brain-derived neurotrophic factor
Polymorphism
Treatment response
Meta-analysis

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) tiene una gran repercusión en la salud social, con unos costes tanto directos como indirectos considerables (Greenberg et al., 1993; Sartorius, 2001; Wittchen y Jacobi, 2005). Aunque muchos de estos pacientes responderán al tratamiento, no todos los individuos obtienen un beneficio con él,

[☆] Este artículo ha sido previamente publicado en European Neuropsychopharmacology. 2010;20:535-44.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ydq@ahmu.edu.cn (D.-Q. Ye).

y el 30-40% de los pacientes no alcanzan una respuesta completa (Fava y Davidson, 1996; Fava, 2003). La predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM ha generado un gran interés en el campo de la psicofarmacología.

Hay varios factores que pueden contribuir a producir la variación interindividual en la respuesta al tratamiento antidepressivo: sexo, falta de adherencia del paciente, edad de inicio de la enfermedad, diagnóstico erróneo, tratamientos subóptimos, gravedad de la depresión, número de episodios previos, episodios depresivos mayores con manifestaciones psicóticas y presencia de diversas comorbilidades (trastornos de la personalidad, trastornos psiquiátricos, trastornos médicos generales y alteraciones estructurales cerebrales como la enfermedad de la sustancia blanca profunda) (Thase y Rush, 1997; Simpson et al., 1998; Souery et al., 1999; Nierenberg, 2003; Iosifescu et al., 2005). Además, los factores genéticos pueden contribuir a producir la variación interindividual en la respuesta al tratamiento antidepressivo, puesto que en los estudios de familias se han descrito patrones de respuesta similares en diversos miembros de la misma familia (Pare et al., 1962; Sederer y Thorbeck, 1986; Franchini et al., 1998; Fava, 2000). Así pues, la variación genética en genes que influyen en la atrofia neural y la neurogénesis puede contribuir a producir la variabilidad observada en el tratamiento antidepressivo.

El factor neurotrófico de origen cerebral (BDNF), que forma parte de la superfamilia de la neurotropina, interviene de manera crucial en el crecimiento neuronal y en la plasticidad neuronal dependiente de la actividad (Gartner y Staiger, 2002). Teniendo en cuenta la hipótesis de plasticidad sináptica de los trastornos del estado de ánimo, se ha sugerido que el BDNF desempeña un papel fundamental en la etiología de los trastornos afectivos, así como en el mecanismo de la respuesta al tratamiento antidepressivo (Chen et al., 2001; Green y Craddock, 2003). En consecuencia, el gen del BDNF es un candidato importante a tener en cuenta en el tratamiento con la medicación antidepressiva.

El gen del BDNF humano se encuentra en el cromosoma 11p13 y está formado por 6 exones 5' que se cortan y empalman de manera diferente para formar un único exón 3' terminal (exón 7) que codifica toda la secuencia del BDNF maduro (GenBank acceso AF411339) (Maisonpierre et al., 1990). Se ha identificado un polimorfismo de nucleótido único (SNP) no sinónimo, funcional, que causa una sustitución aminoácida de valina a metionina en el codón 66 (Val66Met, rs6265) (Ventriglia et al., 2002; Egan et al., 2003). La asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM ha sido investigada en múltiples estudios, pero los resultados no son siempre uniformes (Tsai et al., 2003; Choi et al., 2006; Huuhka et al., 2007; Wilkie et al., 2007; Yoshida et al., 2007; Rajawska-Rager et al., 2008; Wu et al., 2008; Domschke et al., 2009; Kang et al., 2009; Licinio et al., 2009). Hay varias explicaciones posibles para esta discordancia, como el pequeño tamaño muestral, los orígenes étnicos, los diferentes métodos de tratamiento antidepressivo, las diferencias en los tipos y dosis de fármacos antidepressivos empleados, los distintos subtipos de TDM, las diferencias en los métodos de evaluación y el sesgo de publicación.

Un metaanálisis es un procedimiento estadístico para combinar los resultados de varios estudios con objeto de obtener una única estimación del efecto principal con una mayor precisión. Se considera un instrumento potente para resumir de forma combinada los resultados no uniformes de diferentes estudios (Munafa y Flint, 2004). Este método resultó útil también para evaluar la posible asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM. Un reciente metaanálisis evaluó la asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM en 2008 (Kato y Serretti, 2008), y puso de manifiesto que se observaba una mejor respuesta en los individuos con la variante Met (4 estudios, 490

participantes, *odds ratio* (OR)=1,63, $p=0,02$). Sin embargo, este metaanálisis solamente presentó un fenotipo específico (tasa de respuesta) y el contraste de los genotipos Val/Met+Met/Met frente al Val/Val. Algunos estudios han sugerido que los pacientes heterocigotos y homocigotos presentan respuestas diferentes al tratamiento (Tsai et al., 2003; Yoshida et al., 2007). Así pues, no fue suficiente que el metaanálisis evaluara solamente el contraste de los genotipos Val/Met+Met/Met frente a Val/Val. Además, en el artículo la extracción de los datos del estudio de Wilkie et al. (2007) fue errónea, ya que se extrajeron los datos de la remisión pero no los datos de la respuesta necesarios para el análisis que realizaban. Por otra parte, después de marzo de 2008 se han publicado algunos otros artículos relacionados con la cuestión. Por consiguiente, es necesario llevar a cabo un metaanálisis exhaustivo para volver a evaluar la asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y la respuesta al tratamiento en pacientes con TDM.

Procedimientos experimentales

Identificación de los estudios elegibles para la inclusión

Se seleccionaron cuidadosamente todos los estudios en los que se había examinado la asociación del polimorfismo BDNF Val66Met con la respuesta al tratamiento en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Los datos se obtuvieron de las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed, Elsevier Science Direct, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), y Wanfang (chino); la última actualización se realizó hasta agosto de 2009. Se utilizaron para las búsquedas las siguientes palabras clave: («affective» or «depression» or «mood») and «treatment response» and («Brain-derived neurotrophic factor» or «BDNF»).

Se incluyeron en el presente metaanálisis los estudios en los que se evaluó la asociación entre la respuesta al tratamiento y el polimorfismo BDNF Val66Met en pacientes con un diagnóstico de TDM según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). Se excluyeron del análisis los estudios en los que el resultado no se evaluó mediante la tasa de respuesta o la tasa de remisión (respuesta definida como una disminución de al menos un 50% en la puntuación total de la *Hamilton Rating Scale for Depression* [HAM-D] o la *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* [MADRS]; remisión definida como una puntuación total final de la HAM-D de 7 o inferior). Se excluyeron del análisis los estudios cuyas muestras de pacientes estaban solapadas, y se incluyó únicamente el estudio que tenía un mayor número de pacientes. Cuando había datos que no se indicaban en el artículo, se contactó con los autores. Se examinó el equilibrio de Hardy-Weinberg en los estudios en los que se incluían las frecuencias de los genotipos.

Además, se llevó a cabo una búsqueda independiente en Pubmed (realizada por Zou YF y Feng XL) con los mismos métodos. Se realizó una búsqueda independiente en Elsevier Science Direct (llevada a cabo por Feng XL y Pan FM) con los mismos métodos. Se efectuaron búsquedas independientes en CBM, CNKI y Wanfang (de las que se encargaron Liao FF y Su H) con los mismos métodos. El contenido de los resúmenes de los artículos fue revisado de manera independiente por 2 de los investigadores (Zou YF y Feng XL) con objeto de determinar si cumplían los criterios de elegibilidad para la inclusión. En caso de discrepancia, un tercer investigador (Ye DQ) realizó una evaluación adicional. Se revisaron las bibliografías de los estudios (de lo cual se encargó Pan FM) para identificar otros estudios adicionales.

Extracción de los datos

Dos investigadores (Zou YF y Feng XL) extrajeron los datos de manera independiente, utilizando el protocolo estándar, y el

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188659>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188659>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)