

# **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

## **GRADO EN MEDICINA**

**LA EPIGENÉTICA COMO MEDIADORA ENTRE LA  
NEGLIGENCE INFANTIL Y EL DESARROLLO DE  
TRASTORNOS DEPRESIVOS EN LA EDAD ADULTA:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**AUTORA: Alba Izquierdo Hernández**

**TUTORAS: Esther Castillo Gómez**

**Aroa Mañas Ojeda**



***FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD – CASTELLÓN DE LA PLANA  
CURSO ACADÉMICO 2021-2022***

**ÍNDICE:**

<b>1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....</b>	<b>2</b>
<b>2. ABREVIATURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>3. RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>4. ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>5. EXTENDED SUMMARY.....</b>	<b>6</b>
<b>6. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>6.1 ANTECEDENTES.....</b>	<b>8</b>
<b>6.1.1 Maltrato infantil.....</b>	<b>8</b>
<b>6.1.2 Trastornos depresivos.....</b>	<b>12</b>
<b>6.1.3 Epigenética.....</b>	<b>14</b>
<b>6.2 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>6.3 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>7. METODOLOGÍA.....</b>	<b>18</b>
<b>7.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....</b>	<b>18</b>
<b>7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>20</b>
<b>7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....</b>	<b>20</b>
<b>7.5 EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS.....</b>	<b>21</b>
<b>7.6 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>22</b>
<b>7.7 ANÁLISIS CUANTITATIVO.....</b>	<b>23</b>
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....</b>	<b>23</b>
<b>8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....</b>	<b>25</b>
<b>8.3 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO.....</b>	<b>40</b>
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>9.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>45</b>
<b>9.2 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA FUTURA.....</b>	<b>47</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>49</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>56</b>

## 1. HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



### **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** LA EPIGENÉTICA COMO MEDIADORA ENTRE LA NEGLIGENCIA INFANTIL Y EL DESARROLLO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS EN LA EDAD ADULTA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**ALUMNO/A:** ALBA IZQUIERDO HERNÁNDEZ  
**DNI:** 48721869A

**PROFESOR/A TUTOR/A:** ESTHER CASTILLO GÓMEZ Y AROA MAÑAS OJEDA

Firmado por ESTHER CASTILLO GOMEZ -  
NIF:44874990N el día 02/05/2022 con un  
certificado emitido por ACCVCA-120

Firmado por AROA MAÑAS OJEDA -  
NIF:20906701T el día 02/05/2022 con un  
certificado emitido por ACCVCA-120

Fdo (Tutor/a): Esther Castillo Gómez y Aroa Mañas Ojeda

**COTUTOR/A INTERNO/A** (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## 2. ABREVIATURAS

- ❖ **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ❖ **RUMI:** Registro Unificado de casos de sospecha de Maltrato Infantil
- ❖ **CCAA:** Comunidades Autónomas
- ❖ **DSM-V:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition
- ❖ **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- ❖ **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- ❖ **ARN:** Ácido ribonucleico
- ❖ **HPA:** hipotálamo-pituitaria-adrenal
- ❖ **NOS:** Newcastle-Ottawa Scale
- ❖ **AHRQ:** The Agency for Healthcare Research and Quality
- ❖ **MDD:** Major depression disease
- ❖ **HC:** Healthy controls
- ❖ **CM:** Childhood maltreatment
- ❖ **ACC:** Anterior Cingulate Cortex
- ❖ **CTQ:** Childhood Trauma Questionnaire
- ❖ **CECA:** Childhood Experiences of Care and Abuse
- ❖ **HAMD-17:** The 17 items Hamilton Depression Scale
- ❖ **HAMA:** Hamilton Anxiety Scale
- ❖ **SCID:** Structured Clinical Interview for DSM-V
- ❖ **CTS:** Conflict Tactics Scales
- ❖ **PHQ-9:** Patient Health Questionnaire
- ❖ **MINI:** Mini-International Neuropsychiatric Interview
- ❖ **BDI-II:** Beck Depression Inventory
- ❖ **IFGO:** Inferior Frontal Gyrus Pars Orbitalis
- ❖ **NPQ-PSQ:** Neuro Pattern-Pre/ Postnatal-Stress-Questionnaire
- ❖ **Dex/CRH:** Dexamethasone/Corticotropin-releasing hormone
- ❖ **DNHS:** Detroit Neighborhood Health Study
- ❖ **HDAC:** histone deacetylase

### 3. RESUMEN

**Introducción:** La negligencia infantil es la forma más frecuente de maltrato infantil a nivel mundial. Asimismo, la depresión constituye una importante causa de morbimortalidad, considerándose el maltrato infantil un factor de riesgo. Muchos autores han investigado la conexión entre negligencia y depresión, pudiendo verse involucrada la epigenética como intermediaria.

**Objetivos:** Estudiar el papel de la epigenética como mediadora del desarrollo de depresión en pacientes con antecedentes de negligencia infantil.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scopus y, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 13 estudios observacionales. Los datos más relevantes fueron reunidos en una tabla resumen y se aplicó un análisis de riesgo de sesgos mediante la Newcastle-Ottawa Scale para estudios de casos y controles y cohortes y AHRQ Methodology Assessment para estudios transversales.

**Resultados:** Se evaluaron 13 estudios publicados en los últimos 15 años reuniendo un total de 1671 participantes. Se encontraron cambios epigenéticos como consecuencia de la negligencia infantil y/o asociados a la depresión. No obstante, los cambios epigenéticos seguían direcciones contrarias en función del loci afectado, además, suponían diferencias en la expresión del gen y su papel en el desarrollo de la depresión.

**Conclusión:** la negligencia supone modificaciones epigenéticas en genes involucrados en el desarrollo de depresión. No obstante, la gran diversidad de resultados y genes que pueden verse afectados, así como el carácter multifactorial de la depresión no permite obtener conclusiones claras y hace necesaria nuevas investigaciones que permitan homogenizar los resultados.

**Palabras clave:** maltrato infantil, negligencia, epigenética, metilación, depresión.

#### 4. ABSTRACT

**Introduction:** Child neglect is the most frequent form of child abuse in the world. In addition, depression is an important cause of morbidity and mortality, and one of its risk factors is child abuse. Many authors have investigated the relationship between neglect and depression, focusing on epigenetics.

**Objectives:** To study the role of epigenetics as a mediator of the development of depression in patients with a history of childhood neglect.

**Methods:** A bibliographic search was carried out in PubMed and Scopus and, after applying many inclusion and exclusion criteria, we obtained 13 observational studies. A summary table was made with the most relevant data and a risk of bias analysis was applied using Newcastle-Ottawa Scale for case-control and cohort studies and the AHRQ Methodology Assessment for cross-sectional studies.

**Results:** Thirteen studies published in the last 15 years were evaluated, collecting a total of 1671 participants. Epigenetic changes were found to be a consequence of childhood neglect and/or to be associated with depression. However, epigenetic changes follow opposite directions depending on the affected loci. In addition, they imply differences in terms of expression genes and its role in the development of depression.

**Conclusions:** neglect involves epigenetic modifications in genes that participate in the development of depression. However, the great diversity of results and affected genes, as well as the multifactorial nature of depression, do not allow us to draw clear conclusions about it. For this reason, further research is needed to homogenize the results.

**Keywords:** child abuse, neglect, epigenetics, methylation, depression.

## 5. EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Child abuse is defined as the abuse or neglect that takes place in children under 18 years old and includes all types of physical, sexual, emotional abuse, exploitation and physical or emotional neglect. Nowadays, it is considered a public health problem that affects 1 in 4 children in the world. However, these numbers are underestimated.

Regarding mental health, it is considered that depressive disorder is one of the main causes of disability in the world, and suicide could be the end of this disease in some occasions. It is estimated that it affects more than 264 million people and, even though it has been extensively studied, truly knowing its etiology is a complex task that has not been fully resolved.

Concerning the available evidence on child neglect and depressive disorders in adulthood, it is known that there is a relationship between both factors, and a recent pattern explains that the pathogenesis of depressive disorders is based on a gene-environment interaction, where genetic factors, epigenetic regulation and environmental effects would jointly intervene.

Therefore, it seems important to carry out a systematic review that collects all the results of the epigenetics as a possible modulator or mediator between childhood neglect and depressive disorders.

**Objectives:** To study the role of epigenetics as a mediator of the development of depressive disorders in patients with a history of childhood neglect.

As secondary objectives, we will also review whether there is an association between neglect and some epigenetic modifications or between some epigenetic modifications and the development of depressive disorders. Also, it will be studied whether there is an association between epigenetic changes and greater severity of depression.

Other objectives could be to analyze the age at which child abuse began or whether there is a relationship between epigenetic changes and refractoriness to antidepressant treatment.

**Methods:** A bibliographic research was carried out through two databases: PubMed and Scopus. For this, some search terms were used: (((child abuse) OR (parental neglect))

AND (epigenetics)) AND (depression). After carrying out the research, the articles were narrowed down based on the date of publication, study in humans, study in adults, duplicities, among others. Finally, a total of 13 articles were obtained for this systematic review: 6 cross-sectional studies, 3 case-control studies, 3 retrospective cohort and 1 prospective cohort.

Later, a descriptive analysis was carried out and six summary tables were developed to synthesize the most important information extracted from each research: author/year, epidemiological design, sample size, abuse assessment instrument, disorder assessment instrument, epigenetic modification, conclusion.

To assess the risk of bias we used two scales: Newcastle-Ottawa Scale for case-control and cohort studies and the Agency for Healthcare Research and Quality Methodology Assessment for cross-sectional studies.

**Results:** Among the 13 studies reviewed, it has been found that most subjects who have suffered child neglect present hyper or hypomethylation in genes associated to the development of depressive disorders in adulthood: NR3C1, FKBP5, SLC6A4, LINGO3, POU3F1, Kappa. However, the great heterogeneity of results between studies has been a clear limiting factor. Also, both the abuse assessment instrument and the different locations of the samples obtained for the study of epigenetic changes are poorly homogeneous.

**Conclusions:** Most of the studies included in this review suggest, to a greater or lesser extent, a strong correlation between the different epigenetic changes in the genes involved in the development of depression in adulthood and the history of child neglect. However, future studies are necessary to provide a higher level of evidence and consolidate the results found in the present review, since a great heterogeneity of results has been found that does not allow clear conclusions to be drawn.

## 6. INTRODUCCIÓN

### 6.1 ANTECEDENTES

#### 6.1.1 Maltrato infantil

El **maltrato infantil** se define como el abuso o la desatención que tiene lugar en menores de 18 años e incluye todos los tipos de abuso físico, sexual, emocional, explotación y negligencia física o emocional que puedan causar un problema en la salud, en la dignidad o pueda poner en peligro la supervivencia del niño (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el maltrato infantil en 4 tipos, tal y como se muestra en la **Tabla 1** (2).

**Tabla 1.**

Tipos de maltrato infantil según la OMS.

<u>TIPO DE ABUSO</u>	<u>DEFINICIÓN</u>
<b>Abuso sexual</b>	Consiste en implicar a un menor en un acto sexual que no es capaz de comprender, dar consentimiento o para el cual no está mentalmente preparado.
<b>Abuso físico</b>	Implica el uso de fuerza contra el menor para provocarle un daño.
<b>Abuso emocional</b>	Consiste en la no proporción de un adecuado desarrollo y ambiente de apoyo al menor.
<b>Negligencia</b>	Consiste en la no proporción al menor del bienestar en salud, educación, desarrollo emocional, nutrición, vivienda y seguridad.

### FACTORES DE RIESGO DE MALTRATO INFANTIL

Existen una serie de factores de riesgo que, según la OMS, podrían explicar las causas del maltrato infantil en numerosas ocasiones, aunque no están presentes en todos los contextos (3). A continuación, en la **Tabla 2** aparecen los factores de riesgo previamente mencionados:

**Tabla 2.**

Factores de riesgo para el maltrato infantil.

<u>FACTOR DE RIESGO</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>
<b>DEL NIÑO</b>	Menores de 4 años o adolescentes, no deseados, con discapacidad o necesidades especiales, con rasgos físicos anormales.
<b>DEL CUIDADOR</b>	Antecedentes de maltrato infantil, falta de conocimientos, consumo de drogas o alcohol, actividades delictivas, dificultades económicas.
<b>RELACIONALES</b>	Problemas físicos o mentales en la familia, ruptura o violencia en la familia, aislamiento de la comunidad, pérdida de apoyo de la familia.
<b>SOCIO-COMUNITARIOS</b>	Desigualdad o violencia de género, falta de vivienda adecuada, barrio delictivo o con bajo nivel socioeconómico, políticas insuficientes de prevención de maltrato infantil.

### EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que 1 de cada 4 adultos ha sufrido maltrato físico en algún momento de su infancia, sin contabilizar el maltrato emocional o la negligencia, los cuales presentan cifras mayores. No obstante, las cifras que representan la prevalencia mundial de maltrato infantil se encuentran infraestimadas, ya que la mayoría de los abusos infantiles nunca llegan a salir a la luz, especialmente aquellos más difíciles de demostrar clínicamente, como lo son el maltrato emocional o la negligencia (3).

Para conocer de cerca la situación en la que se encuentra España con respecto a la prevalencia de maltrato infantil se ha recurrido a los datos recogidos en el Boletín de datos estadísticos de medidas de protección a la infancia del 2020. Las estadísticas se han obtenido a partir de la aplicación online del Registro Unificado de casos de sospecha de Maltrato Infantil (RUMI) (4).

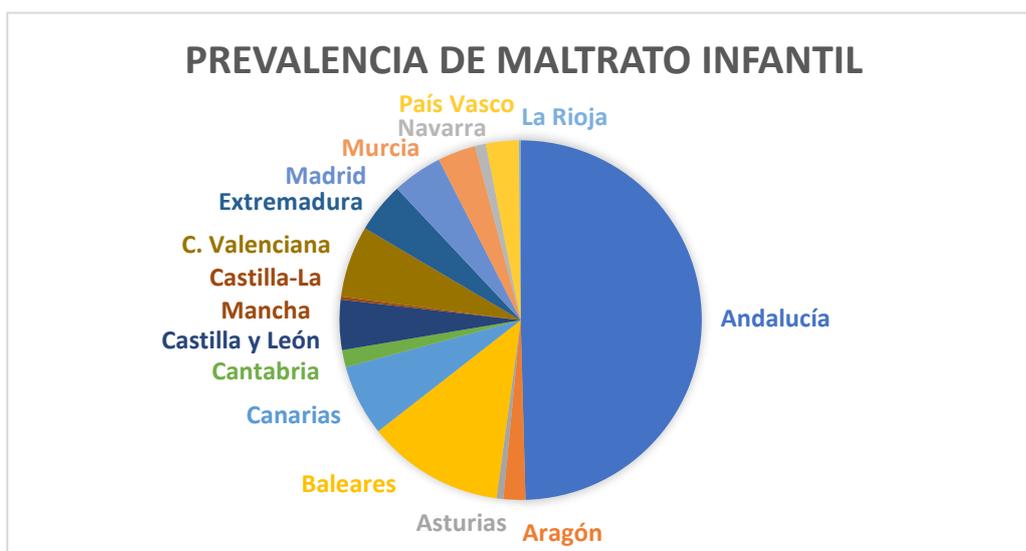
Sin embargo, en este boletín no se encuentran todos los registros de notificación de sospecha de maltrato infantil que pueden suceder realmente en España. Es por ello por lo

que no es posible presentar, en absoluto, conclusiones claras sobre datos comparados entre variables, ni mucho menos entre diferentes territorios de los que se presentan a continuación. Por tanto, todos los comentarios que aparecen seguidamente corresponden estrictamente a los datos del año 2020, pero en ningún caso se trata de conclusiones rigurosas sobre la situación del maltrato infantil en la zona de referencia, sino al grado de utilización del sistema de información RUMI (4).

Retomando la estadística que se ha obtenido a partir del RUMI, con respecto a los datos de 2019, en 2020 se ha incrementado el número de notificaciones de sospecha de maltrato infantil en un 2.1%. El aumento en el número de notificaciones se ha visto incrementado, especialmente, en Andalucía (68%), Cantabria (40%) y la Comunidad Valenciana (41%) (4).

El registro pone de manifiesto que la negligencia es el tipo de maltrato infantil más frecuente en España con 9666 casos (44.84%), seguido del maltrato emocional con 7051 casos, representando el 32.71% de los casos notificados (4).

A continuación, a través de los siguientes gráficos circulares se puede observar qué posiciones ocupan las diferentes comunidades autónomas (CCAA) con respecto al número total de casos de maltrato infantil (**Figura 1**) o con respecto al número total de casos de negligencia infantil (**Figura 2**). Tal y como se aprecia, Andalucía ocupa la primera posición tanto en el número total de casos de maltrato infantil como en el de negligencia. (4).



**Figura 1.** Gráfico circular para el número de casos de abuso infantil en cada CCAA.



**Figura 2.** Gráfico circular para el número de casos de negligencia en cada CCAA.

### CONSECUENCIAS DEL MALTRATO INFANTIL

Está bien establecido cómo el maltrato infantil, ya sea por acción u omisión, tiene consecuencias devastadoras ya no solo a nivel físico sino también a nivel psicosocial en las personas que lo han padecido (1). En torno a las dos últimas décadas se ha comenzado a investigar acerca de estas posibles consecuencias, así como los mecanismos que pudieran inducir el estado de enfermedad en estos pacientes que han sufrido alguna adversidad. Entre las patologías que pueden tener lugar como consecuencia de la historia de abuso infantil podemos encontrar el desarrollo de trastornos límites de la personalidad, trastornos depresivos y bipolares, trastornos de ansiedad, aumento de la tasa de suicidios, trastornos por consumo de sustancias, entre otros (5–7).

En efecto, algunos autores como Teicher *et al.* (8) demostraron cómo el maltrato infantil podría estar relacionado con cambios tanto estructurales como funcionales en la corteza cingular anterior, corteza prefrontal, corteza orbitofrontal, cuerpo calloso e hipocampo, lo que podría dar lugar a múltiples afecciones mentales. Asimismo, en otros estudios, como los llevados a cabo por Houwing *et al.* (9) y los realizados por Howes *et al.* (10), ya se habla de la implicación de diversos neurotransmisores como la serotonina y la dopamina en las complicaciones, a largo plazo, que suceden como consecuencia del antecedente de abuso infantil.

### 6.1.2 Trastornos depresivos

De acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) (11), los trastornos depresivos, concretamente el trastorno depresivo mayor, se caracteriza por la presencia de ánimo depresivo la mayor parte del día, la mayoría de los días, acompañado de pérdida de interés o placer por las cosas que previamente sí resultaban placenteras. Otros síntomas que pueden acompañar al trastorno depresivo pueden ser la pérdida de peso sin hacer dieta o el aumento de peso, la disminución o el aumento de apetito, el insomnio o la hipersomnia, la agitación o el retraso psicomotor, la fatiga o la pérdida de energía, así como sentimientos de inutilidad o culpabilidad y pensamientos recurrentes de ideación de muerte, entre otros. De este modo, el trastorno acaba provocando un deterioro en la vida social, laboral u otras áreas importantes para el funcionamiento del paciente.

#### FACTORES DE RIESGO DEL TRASTORNO DEPRESIVO

Conocer la etiología de la depresión puede ser una tarea compleja, ya que entre los orígenes de esta pueden estar presentes factores genéticos, hormonales, condiciones de estrés crónico, factores psicológicos, sociales, entre otras cosas. Algunas de las investigaciones han destacado el papel del antecedente de maltrato infantil como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trastornos depresivos (12,13). En este sentido, la revisión que llevó a cabo Jaworska-Andryszewska *et al.* (14) mostraba no solo cómo el antecedente de maltrato infantil podría ser el precipitador del desarrollo del trastorno depresivo en la edad adulta, sino que también podría intervenir en la explicación de la refractariedad al tratamiento en los pacientes depresivos.

Mandelli *et al.* (12) llevaron a cabo un metaanálisis sobre la asociación entre la depresión y tipos específicos de maltrato infantil y demostraron cómo el maltrato emocional, y todavía más la negligencia, presentaban un mayor impacto en el desarrollo de cuadros depresivos.

Por otro lado, en el estudio liderado por Chen *et al.* (15) también se intentó averiguar cómo podría intervenir el maltrato infantil en el desarrollo de trastornos mentales tales como el trastorno depresivo. En la mencionada revisión se pretendió demostrar qué cambios se consideraban normales y qué cambios se consideraban patológicos en

pacientes con depresión y antecedentes de maltrato infantil. De este modo, anunciaron que los eventos estresantes en la vida infantil influían en la liberación de diferentes mediadores y neurotransmisores, tales como la serotonina, la norepinefrina o la dopamina, en áreas específicas del cerebro encargadas de gestionar el estrés, de tal forma que estos podrían interactuar con diversas neuronas causando anomalías funcionales y provocando alteraciones cognitivas y emocionales en ellos. Estos hallazgos también fueron demostrados en otros estudios (16,17) .

## EPIDEMIOLOGÍA

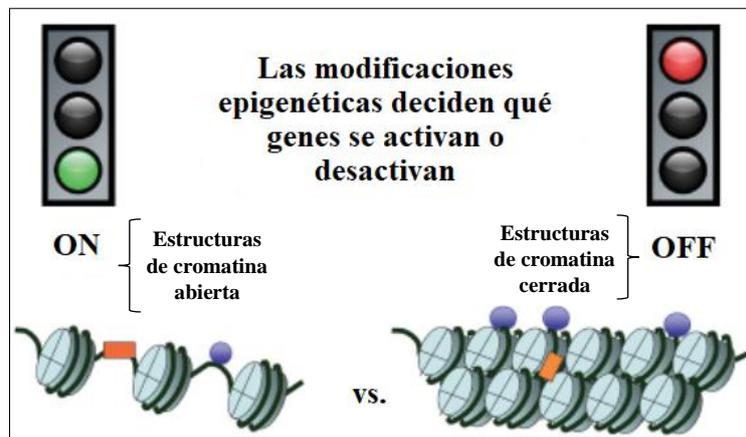
El trastorno depresivo es una de las causas principales de discapacidad en el mundo, pudiendo ser, en algunas ocasiones, el suicidio el final de esta enfermedad. Se estima que afecta a más de 264 millones de personas, siendo la mujer el género más afectado (18).

Para conocer los datos que reflejan la prevalencia de los trastornos depresivos en España, se ha consultado la información del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2020. La Encuesta Europea de Salud determina que entre julio de 2019 y julio de 2020 se observó un incremento de personas que presentaban sensación depresiva o decaída, con problemas para conciliar el sueño o con poco interés por hacer las cosas. Este periodo que se examinó coincidía justamente con los primeros meses de pandemia por SARS-CoV-2, por lo que los datos podrían verse alterados por las consecuencias tan devastadoras que ha provocado la pandemia. La prevalencia del trastorno depresivo se encontraba en torno al 5.4% de la población, lo que suponía 2.1 millones de personas con algún tipo de trastorno depresivo, de los cuales 230.000 se consideraban cuadros graves (18).

No obstante, contemplando las cifras de 2014, la prevalencia de los trastornos depresivos ha descendido de un 7.4% a un 5.4%, así como también descendieron los cuadros depresivos considerados graves. Considerando el sexo del paciente, sigue existiendo el doble de prevalencia en mujeres que en hombres (7.1% frente a 3.5%, respectivamente). Además, los cuadros depresivos graves son 3 veces más frecuentes en mujeres que en hombres (18). Por lo que, pese a esa leve disminución de la prevalencia en los últimos años, la depresión sigue considerándose un grave problema de salud pública.

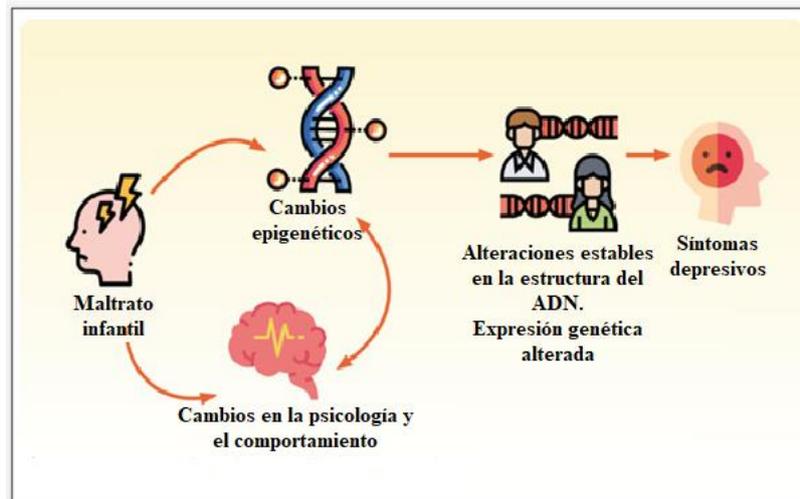
### 6.1.3 Epigenética

La **epigenética** es la ciencia que estudia los mecanismos a través de los cuales se logra modificar la expresión de los genes sin alterar su secuencia de ADN. Existen numerosas formas de modificaciones epigenéticas, tales como la metilación del ADN, la modificación de histonas o el ARN no codificante (19). A partir de los mecanismos previamente considerados se podría lograr activar o desactivar genes, dando lugar a estructuras de cromatina abierta (genes "ON") o estructuras de cromatina cerrada (genes "OFF"), tal y como se puede apreciar en la **Figura 3**. Así pues, la epigenética podría estar involucrada en una gran variedad de procesos tanto fisiológicos como patológicos como, por ejemplo, patologías cardiovasculares, cáncer, inmunidad, etcétera (20).



**Figura 3.** Modificaciones epigenéticas con cambio en la cromatina. Figura modificada a partir de DROUET Emmanuel (2022), Epigenetics: How the environment influences our genes, Encyclopedia of the Environment, [online ISSN 2555-0950] url: <https://www.encyclopedie-environnement.org/en/health/epigenetics-how-the-environment-influences-our-genes/>.

Muchos son los factores que pueden intervenir en el epigenoma, siendo los factores ambientales uno de los elementos primordiales. En la **Figura 4** se muestra la teoría que sostienen algunos autores sobre la posible relación que existe entre los mecanismos epigenéticos, el maltrato infantil y/o el desarrollo de trastornos depresivos en la edad adulta (12,21).



**Figura 4.** Vía epigenética que conecta el maltrato infantil con el desarrollo de depresión. Figura modificada a partir de Juruena MF, Gadelrab R, Cleare AJ, Young AH. Epigenetics: A missing link between early life stress and depression. Vol. 109, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. Elsevier Inc.; 2021 (81).

Algunos de los genes más estudiados en las investigaciones que se han llevado a cabo hasta ahora relacionados con el antecedente de maltrato infantil y/o diagnóstico de trastorno depresivo se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 3**), en la que se puede observar cuáles son sus roles principales en la patogénesis del trastorno depresivo.

**Tabla 3.**

Genes estudiados y sus principales funciones conocidas.

GENES	FUNCIONES CONOCIDAS
<b>NR3C1</b>	Codifica la proteína que actúa como receptor de los glucocorticoides. Regula la función que desempeña el eje HPA en relación con el estrés.
<b>SLC6A4</b>	Codifica la proteína que actúa como transportador de la serotonina dependiente de sodio desde la hendidura sináptica de vuelta hacia la neurona presináptica. Promueve la recaptación de serotonina.
<b>FKBP5</b>	Codifica la proteína FKBP5, encargada de la inmunomodulación y algunos procesos que implican el plegamiento y transporte de proteínas.
<b>OXTR</b>	Codifica la oxitocina, hormona sintetizada por el hipotálamo, conocida por su papel en la facilitación de las relaciones y vínculos sociales.
<b>LINGO3</b>	Codifica una serie de proteínas que intervienen en la mielinización.
<b>POU3F1</b>	Codifica un factor de transcripción que se une a 5-ATTTGCAT-3 y controla la mielinización.

Aunque la mayoría de los estudios se centran en la expresión de los genes mencionados anteriormente, cada vez son más los autores que investigan acerca de las modificaciones epigenéticas que sufren estos u otros genes relacionados. Algunas de las modificaciones epigenéticas más estudiadas son las que tienen lugar en el gen del transportador de la serotonina (5-HTT) o en el gen FKBP5 (22,23). En esta línea, encontramos la revisión de Klengel *et al.* (24) en la que se muestra cómo la metilación del gen FKBP5 sufre mayores cambios y más duraderos cuando existen antecedentes de adversidades en la infancia y la revisión de Hähle *et al.* (25) donde se demuestra la asociación de la metilación del gen FKBP5 y los trastornos depresivos.

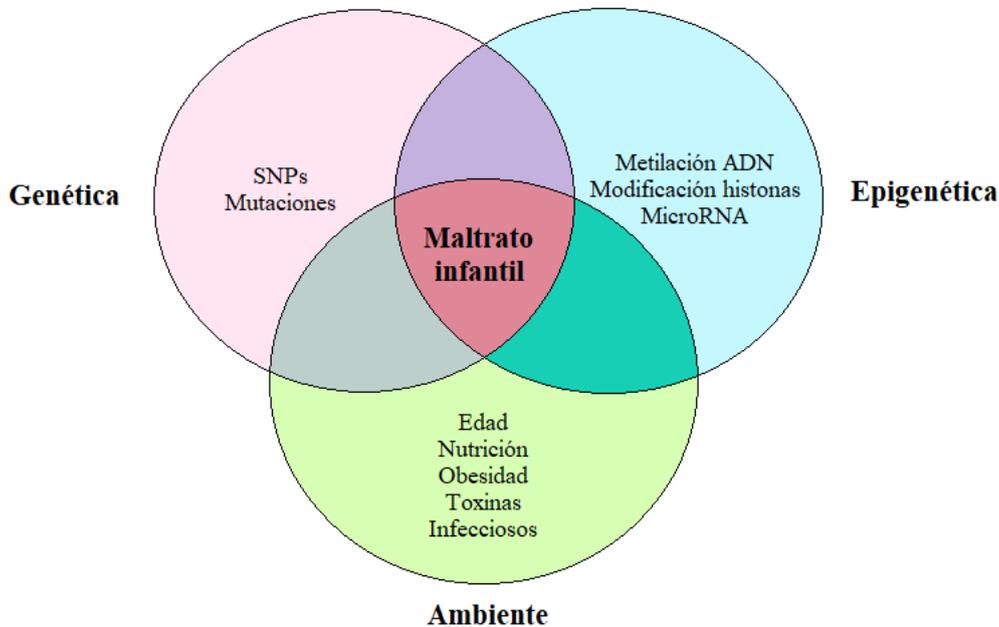
## 6.2 JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el maltrato infantil sigue considerándose un problema de salud pública difícil de abarcar, siendo la **negligencia**, tanto física como emocional, el subtipo de maltrato infantil más frecuente a nivel mundial (26).

En múltiples ocasiones se ha intentado investigar todas las consecuencias que, a largo plazo, pudieran verse envueltas por el antecedente previamente mencionado, siendo numerosas las patologías a las que podría derivar, ya no solo a nivel físico sino también a nivel psíquico y social.

Es evidente que el **trastorno depresivo** continúa presentando, al mismo tiempo, alta prevalencia a nivel mundial (27). Si bien el trastorno depresivo es un síndrome ampliamente investigado, todavía se encuentra infradiagnosticado e infratratado o, por lo menos, no tratado adecuadamente. De hecho, se estima que en torno a un 76-85% de las personas con depresión en países con bajos ingresos o entre un 35-50% en los países con altos ingresos no reciben tratamiento o la calidad de este es insuficiente (28). Por todo ello resulta de vital importancia seguir investigando terapias tanto preventivas como curativas que permitan prevenir aquellos factores que supongan un riesgo para el desarrollo de la enfermedad, así como tratamientos dirigidos y personalizados para cada paciente. Por consiguiente, será necesario avanzar en la investigación de los factores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos, la historia natural del trastorno depresivo, la etiología de la refractariedad del tratamiento, entre otros.

El reciente patrón que explica la patogénesis de los trastornos depresivos propone un modelo basado en la interacción gen-ambiente, esto es, en el desarrollo de la depresión intervendrían, de forma conjunta, factores genéticos, regulación epigenética y efectos ambientales (29).



**Figura 5.** Diagrama de Venn sobre la interacción gen-ambiente.

Según Nagy *et al.* (30), la **epigenética**, especialmente la metilación del ADN, podría intervenir en la modulación de la expresión de genes que intervienen en la fisiopatología y la evolución clínica de los trastornos depresivos.

En investigación, los estudios se centran predominantemente en el subtipo metilación del ADN. Además, la etapa infantil representa un periodo de alta sensibilidad para que se produzcan cambios epigenéticos como consecuencia de diversos factores ambientales en los que se vea envuelto el paciente (31).

Por consiguiente, parece razonable llevar a cabo una revisión sistemática que englobe de forma homogénea toda la información y todos los resultados de los estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha acerca de la **epigenética como posible modulador o mediador entre la negligencia infantil y los trastornos depresivos**.

En este sentido, si se obtuvieran conclusiones significativas que permitieran conocer de cerca los mecanismos más frecuentes por los cuales los pacientes que han sufrido negligencia en la edad infantil tienen mayor riesgo de sufrir trastornos depresivos, con o

sin mayor gravedad o con o sin mayor refractariedad al tratamiento, podría servir de ayuda para desarrollar mecanismos tanto preventivos como tratamientos curativos no conocidos adecuadamente o que permitieran un tratamiento más individualizado del paciente.

### **6.3 OBJETIVOS**

Esta revisión sistemática tiene como objetivo estudiar el papel de la epigenética como mediador del desarrollo de trastornos afectivos en pacientes con antecedentes de maltrato infantil centrándose, especialmente, en la negligencia tanto física como emocional con respecto al tipo de maltrato infantil, así como en el trastorno depresivo mayor con respecto al tipo de trastorno afectivo que puedan desarrollar estos pacientes.

Como objetivos secundarios se perseguirá (i) revisar si existe una asociación entre la negligencia infantil y determinadas modificaciones epigenéticas; (ii) estudiar si existe una asociación entre ciertas modificaciones epigenéticas y el desarrollo de trastornos depresivos; (iii) revisar la posible asociación entre negligencia y mayor gravedad de la depresión y (iv) analizar si existe relación entre las modificaciones epigenéticas y la refractariedad al tratamiento antidepressivo.

## **7. METODOLOGÍA**

Con la intención de cumplir con los objetivos establecidos en el presente estudio, se ha elaborado una revisión sistemática de la evidencia científica reciente sobre la negligencia infantil y los posibles cambios epigenéticos que predisponen al desarrollo de depresión en la edad adulta, tomándose como referencia las recomendaciones señaladas en la guía PRISMA de 2020 (**Anexo I**).

### **7.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Previamente a la búsqueda bibliográfica, se establecieron una serie de premisas de inclusión y exclusión que debían cumplir todos los artículos seleccionados con el objetivo

de escoger los artículos más adecuados para esta revisión. La **Tabla 4** comprende los criterios mencionados previamente.

**Tabla 4.**

Criterios de inclusión y exclusión.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	Artículos en castellano o inglés.
	Ensayos clínicos y estudios observacionales analíticos.
	Estudios publicados en los últimos 15 años (2007-2022).
	Estudios en humanos.
	Muestra adulta (>18 años).
	Inicio del maltrato en la infancia (<18 años)
	Tipo de maltrato infantil: negligencia física o emocional.
	Estudios que incluyan epigenética.
	Diagnóstico de trastorno depresivo por la DSM-IV.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	Estudios realizados en animales.
	Revisión sistemática, metaanálisis, serie de casos, etc.
	Estudio en menores (<18 años).
	Maltrato infantil diferente a negligencia física o emocional.
	Otros trastornos psiquiátricos diferentes a depresión.
	Enfermedades no psiquiátricas: cáncer, patología cardiovascular.
	Trastornos del neurodesarrollo de aparición en la infancia.
	Maltrato perinatal.
	Depresión postparto.

## 7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda ha sido realizada con la ayuda de diferentes fuentes, tanto de acceso libre como de acceso privado a través de la licencia de la Universidad Jaume I.

La búsqueda principal se ha llevado a cabo a través de PubMed, ya que en ella se recopilan la mayoría de los artículos publicados en las revistas médicas de alto impacto. No

obstante, para garantizar un número de artículos que permitiera la obtención de conclusiones significativas se ha empleado la base de datos Scopus.

### 7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La presente revisión se ha basado en una búsqueda exhaustiva de artículos ubicados en las bases de datos citadas en el apartado anterior que hubieran sido publicados en los últimos 15 años.

Centrándonos en la búsqueda principal, es decir, la llevada a cabo a través de PubMed, para obtener estudios que se ajustaran a los objetivos de la actual revisión se han empleado los operadores booleanos “AND” y “OR”:

- A través del **conector AND** se han obtenido artículos que contienen todos los términos especificados en la búsqueda.
- A través del **conector OR** se han obtenido artículos que contienen cualquiera de los términos establecidos en la búsqueda sin necesidad de que estén presentes todos ellos.

De esta forma, se ha conseguido obtener la mayor cantidad de artículos relacionados con el tema a tratar y se han descartado aquellos que no contengan los términos objeto de estudio. Así pues, en este caso, las palabras clave y los conectores empleados en la búsqueda han sido:

**((child abuse) OR (parental neglect)) AND (epigenetics)) AND (depression).**

La búsqueda llevada a cabo en Scopus se realizó de la misma forma que la realizada a través de PubMed.

### 7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección de estudios se ha basado, una vez realizada la búsqueda en las diferentes bases de datos, en la aplicación de una serie de filtros y criterios de inclusión y exclusión que más se ajustaran al objeto de estudio.

Después de haber conseguido los artículos que cumplieran los criterios mencionados en la **Tabla 4** se ha procedido a realizar una exhaustiva lectura crítica de cada uno de ellos seleccionando, finalmente, aquellos que mejor se pudieran adaptar a nuestro objetivo.

### 7.5 EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS

A continuación, en la **Tabla 5** se muestran los ítems que se han empleado para la extracción de los datos más relevantes de cada uno de los estudios seleccionados y que se incluirán en la **Tabla 6** situada en el apartado “**8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**”.

**Tabla 5.**

Ítems extraídos de cada estudio seleccionado para la revisión.

<b>Autor y fecha</b>	Autor principal y año de publicación del estudio.
<b>Diseño del estudio</b>	Diseño epidemiológico del estudio según el Método Epidemiológico del Manual Docente de la Escuela Nacional de Sanidad que publicó el Instituto de Salud Carlos III (32) ( <b>Anexo II</b> ).
<b>Tamaño muestral</b>	Número total de participantes del estudio o número de sujetos clasificados en función de si pertenecen al grupo caso o al grupo control.
<b>Objetivos</b>	Principales preguntas de investigación de cada estudio.
<b>Instrumentos de evaluación del maltrato</b>	Entrevistas, escalas, cuestionarios para evaluar cada subtipo de maltrato, en este caso, la negligencia física o emocional.
<b>Instrumentos de evaluación de la depresión</b>	Guía diagnóstica, entrevistas estructuradas para llegar al diagnóstico, en este caso, de trastorno depresivo.
<b>Epigenética</b>	Principales mecanismos epigenéticos de regulación génica investigados en cada estudio
<b>Conclusión</b>	Consecuencia final a la que llegan los autores del artículo tras analizar y describir los resultados.

## 7.6 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS

Para llevar a cabo la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios seleccionados se han empleado la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohortes (**ANEXO III**), la escala Newcastle-Ottawa para estudios de casos y controles (**ANEXO IV**) y Agency for Healthcare Research and Quality Methodology Checklist (AHRQ) para los estudios transversales y de prevalencia (**ANEXO V**).

A continuación, a través de las escalas citadas previamente se evaluó la calidad de los estudios en función del tipo de diseño epidemiológico que siguieran. Así pues, para la evaluación de la calidad de los estudios de casos y controles se valoraron los sesgos de selección, la comparabilidad y la exposición, mientras que para valorar la calidad de los estudios de cohortes se valoró la selección, la comparabilidad y el desenlace. Finalmente, para los estudios transversales se respondieron los 11 ítems en forma de cuestiones que contenía la lista de verificación metodológica AHRQ.

Siguiendo las indicaciones de las escalas de evaluación de sesgos, los artículos con diseño de casos y controles o cohortes que obtuvieran una puntuación mayor o igual a 7 serían clasificados como bajo riesgo de sesgo y alta calidad (color verde), entre 4 y 6 puntos indicaría riesgo de sesgo y calidad moderados (color amarillo), y una puntuación menor a 4 implicaría alto riesgo de sesgo y baja calidad (color rojo).

Por otro lado, en la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios con diseño transversal dependiendo de si las respuestas a las 11 cuestiones fueran “no” o “incierto” se puntuaría con 0 puntos y si, en cambio, la respuesta fuera “sí”, se puntuaría con 1 punto. Una puntuación de 0 a 3 indica baja calidad y alto grado de sesgo, de 4 a 7 indica calidad moderada (moderado riesgo de sesgo) y una puntuación mayor o igual a 8 indica alta calidad (bajo grado de sesgo).

Tras valorar el riesgo de sesgo en cada uno de los artículos, se elaboraron dos tablas resumen, una tabla resumen para aquellos que hubieran sido valorados con la NOS: casos y controles y cohortes (**Tabla 7**). Y otra tabla resumen para aquellos evaluados mediante la lista de verificación metodológica AHRQ: transversales (**Tabla 8**), las cuales se encuentran en el apartado “**8.3 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO**”.

## 7.7 ANÁLISIS CUANTITATIVO

Tras llevar a cabo la lectura crítica de los artículos seleccionados en esta revisión sistemática, se decidió la no realización del análisis cuantitativo debido, en parte, a la gran heterogeneidad de los resultados obtenidos. Por este motivo, no se ha llevado a cabo un metaanálisis con los resultados.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Una vez se introdujeron en las diferentes bases de datos las palabras claves citadas en el apartado “7.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA”, se obtuvieron un total de 536 artículos, siendo 67 artículos los obtenidos de PubMed y 469 los obtenidos a partir de Scopus.

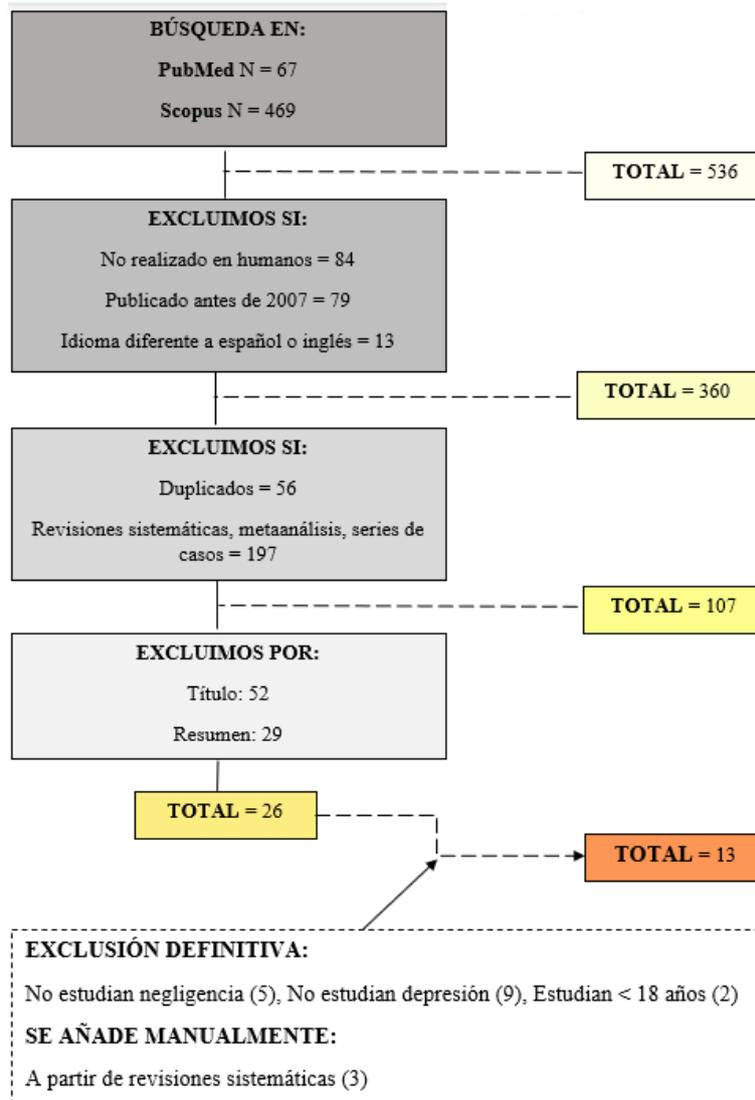
A continuación, la búsqueda se acotó en función de una serie de premisas, excluyéndose 79 artículos por haber sido publicados antes de 2007, 84 artículos por no haber sido realizados en humanos y 13 artículos por haber sido publicados en un idioma diferente al inglés o español. Así pues, en un primer cribado el número de artículos se redujo a 360.

Tras el primer cribado, se realizó una combinación de los artículos obtenidos de ambas bases de datos con el objetivo de descartar duplicidades, así se consiguió descartar 56 artículos. A continuación, siguiendo los criterios de exclusión seleccionados, se eliminaron 197 artículos por tratarse de revisiones sistemáticas, metaanálisis, opinión de expertos o series de casos. Así, en un segundo cribado el número de artículos se simplificó a 107.

A posteriori, se hizo un breve descarte mediante la lectura del título y el resumen de los artículos, excluyéndose 52 y 29 artículos, respectivamente, por diferir claramente de lo diseñado. Así pues, resultaron ser 26 los artículos a partir de los cuales se llevaría a cabo una última revisión más exhaustiva que permitiera descartar aquellos cuya investigación no se realizara en adultos (>18 años), aquellos en los que no estuviera presente la negligencia como mecanismo de maltrato infantil o el maltrato hubiera sido en época perinatal, aquellos en los que se estudiara otro mecanismo genético diferente a epigenética o aquellos en los que el trastorno depresivo no fuera investigado. De este modo, de los 26

artículos resultantes se eliminaron 16 por estos motivos, siendo 10 los artículos finalmente resultantes. No obstante, para conseguir un número de artículos más significativo se añadieron manualmente 3 artículos a partir de la bibliografía extraída de algunas revisiones ya publicadas.

A continuación, a través de la **Figura 6** se puede observar la metodología que se ha empleado para realizar la búsqueda de los artículos a partir de los cuales se realizará la presente revisión.



**Figura 6.** Diagrama de flujo de la metodología de selección de artículos.

## 8.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los 13 artículos seleccionados para realizar la revisión fueron publicados en los últimos 15 años, siendo la mayoría publicados en 2016 y 2018. No obstante, también hay artículos publicados en 2009, 2013, 2014, 2015, 2017 y 2021. Teniendo en cuenta todos los artículos escogidos, el tamaño muestral asciende a un total de 1671 participantes, siendo 36 el número mínimo de sujetos seleccionados para participar en el estudio (33) y 340 el número máximo (34). De entre los 13 artículos seleccionados, 6 presentan un diseño transversal (34–39), 3 artículos presentan un diseño de casos y controles (40–42), 3 son cohortes retrospectivas (33,43,44) y 1 es una cohorte prospectiva (45).

Otras características que se han valorado han sido tanto la edad de los participantes como la distribución por género, así como la edad hasta la cual se consideraba que se había sufrido maltrato infantil. En esta línea, se ha obtenido que la media de edad de los participantes es de 37.7 años, no obstante, el estudio de Lutz *et al.* (44) no presentó datos acerca del género ni la edad, por lo que se ha excluido del cálculo. Por otro lado, con respecto al género de los sujetos, se ha determinado que, a excepción de Lutz *et al.* (44), que no menciona datos, y McGowan *et al.* (33), que tan solo incluye varones en su muestra, el resto de los estudios incluyen ambos sexos en su investigación presentando una distribución del 48.25% para los varones y 51.75% para las mujeres. Asimismo, pese a que no en todos los artículos seleccionados se menciona la edad hasta la cual se consideraba que se había producido el maltrato infantil, se ha encontrado que 2 artículos consideraron maltrato infantil hasta los 15 años (43,44), un artículo hasta los 16 años (37) y otros 2 artículos siguieron los acontecimientos sucedidos hasta los 18 años (38,39).

Para evaluar el tipo de maltrato infantil sufrido en cada caso se ha empleado, sobre todo, el Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), un instrumento de evaluación retrospectivo compuesto por 70 ítems que califica el maltrato infantil en 5 tipos: abuso sexual, físico, emocional, negligencia física y negligencia emocional (46). Asimismo, también se han empleado otras escalas como Conflict Tactics Scales (CTS), en la que se valoran los abusos desde el punto de vista de la víctima y del responsable del abuso (47) y la Childhood Experience of Care and Abuse (CECA), una entrevista retrospectiva donde el investigador es quien decide si la entrevista cumple con los criterios definitorios de maltrato infantil (48).

Asimismo, teniendo en cuenta el tipo de cambio epigenético estudiado en cada una de las investigaciones seleccionadas, todos los artículos investigan la metilación del ADN como mecanismo epigenético a excepción de He *et al.* (40) que examina microARN. Concretamente, si atendemos a los genes sobre los cuales se producen los cambios epigenéticos objeto de estudio, se observa que el gen más estudiado fue el gen NR3C1, el cual se estudió en 5 investigaciones; en segundo lugar, con 3 estudios cada uno, se encuentran los genes FKBP5 y SLC6A4. Otros genes también estudiados, pero en menor proporción, son el gen Kappa, los genes LINGO3, POU3F1 e ITGB1 y los microRNA9. Estos cambios epigenéticos investigados en los diferentes genes mencionados previamente se han determinado a partir de muestras tanto de sangre periférica como de tejido cerebral postmortem, siendo 4 los estudios llevados a cabo a partir de muestras de tejido cerebral postmortem (33,35,43,44) y 9 los llevados a cabo a partir de la extracción de sangre periférica (34,36-42,45).

Finalmente, otros aspectos que se han tenido en cuenta a la hora de realizar la extracción de datos han sido la posible asociación entre la negligencia y una mayor gravedad de la depresión, así como las modificaciones epigenéticas y la mayor refractariedad al tratamiento antidepresivo. Con respecto a la primera cuestión, He *et al.* (40) menciona que a mayor gravedad del maltrato infantil mayor gravedad en la sintomatología de la depresión ( $r=0.282$ ,  $p=0.046$ ); Bustamante *et al.* (38) también demuestra que la negligencia infantil supone una mayor sintomatología depresiva ( $p=0.003$ ); Tozzi *et al.* (42) y Farrell *et al.* (41) determinaron que a mayor puntuación en la CTQ mayor gravedad de la depresión ( $p<0.001$  en ambos casos); sin embargo, en la investigación llevada a cabo por Kang *et al.* (37) se demostró cómo la negligencia infantil no se relacionó con la gravedad de la depresión. Por otro lado, con respecto a la posible refractariedad al tratamiento antidepresivo en aquellos sujetos en los que se han encontrado modificaciones epigenéticas, se ha demostrado, en tan solo 1 artículo, que no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la negligencia, el aumento de metilación de SLC6A4 y una mayor refractariedad al tratamiento antidepresivo administrado durante 12 semanas (37). Como se puede apreciar, cada uno de los 13 artículos ha sido sometido a una lectura crítica y extracción de información relevante. Además, para facilitar la comprensión se ha creado, a partir de una serie de criterios de composición que se encuentran en el apartado “**7.5 EXTRACCIÓN DE DATOS**”, la **Tabla 5** que resume los aspectos más relevantes de dichos artículos.

**Tabla 6.**

Extracción de datos.

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<i>He et al.</i> <b>2021</b>	Casos y Controles	N = 74: 40= MDD 34= HC	Investigar el posible rol de los MicroRNA-9 en los efectos del CM sobre el desarrollo de MDD en la edad adulta.	CTQ	HAMD-17 para la depresión. HAMA para la ansiedad.	MicroRNA-9 en sangre.	El aumento de MicroRNA-9 en la MDD está relacionado con el antecedente de CM. Pero a mayor gravedad de MDD se han encontrado menores niveles de MiRNA-9 y mayor gravedad de CM.
<i>Lutz et al.</i> <b>2017</b>	Cohortes retrospectiva	Muestras de cerebro postmortem: HC = 26 MDD y CM = 27 MDD sin CM = 25	Investigar el impacto que tiene el CM en la ACC y cómo la epigenética puede mediar las posibles consecuencias en estos pacientes.	CECA adaptada	DSM-IV	Metilaciones en genes relacionados con los oligodendrocitos y la mielinización en la ACC: LINGO3, POU3F1 e ITGB1.	El CM se asocia a cambios en la metilación del DNA de genes de oligodendrocitos y de la mielinización cortical. Estos cambios se encontraron en cerebros de pacientes MDD suicidados con historia de CM, pero no en aquellos que no habían sufrido este inconveniente.

**LEYENDA:**

*CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; ACC: Anterior Cingulate Cortex; CECA: Childhood Experiences of Care Abuse; CM: Childhood maltreatment; HC: Healthy Controls; HAMD-17: The 17-items Hamilton Depression Scale; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; MDD: Major Depression.*

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<i>Lutz et al.</i> 2018	Cohortes retrospectivo	<p><b>ACC:</b> HC = 26, CM = 26</p> <p><b>MDT:</b> HC = 27, CM = 26</p> <p><b>AI:</b> HC 34, CM: 30, MDD sin CM: 32</p>	Abordar la hipótesis de que el CM podría producir cambios epigenéticos en el sistema opioide que servirían de sustrato potencial para mediar la aparición de conductas depresivas y suicidas a lo largo de la vida.	CECA	DSM-IV	Metilación de varias regiones del gen Kappa	La historia de maltrato infantil se relaciona con una disminución de metilación del Intrón 2 del gen Kappa en la ínsula anterior, lo que conlleva una disminución de la expresión de este.
<i>Tyrka et al.</i> 2016	Transversal	HC = 340	Investigar acerca de la posible asociación entre la metilación de NR3C1 en adultos con y sin antecedentes CM y con y sin MDD, ansiedad o consumo de sustancias.	CTQ	DSM-IV SCID-IV	Metilación del gen del receptor de glucocorticoides (Exón 1F de NR3C1)	El número de CM se correlacionó negativamente con la metilación de NR3C1 en participantes sin trastornos afectivos, pero no en aquellos que tenían trastornos afectivos de toda la vida.

**LEYENDA:**

*ACC: Anterior Cingulate Cortex; TMD: Mediodorsal thalamus; IA: anterior insula; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; CECA: Childhood Experiences of Care Abuse; CM: Childhood maltreatment; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, SCID: Structured Clinical Interview for DSM; HC: Healthy controls; MDD: major depression.*

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<i>Bustamante et al. 2016</i>	Transversal	N = 147 CM: 73 No CM: 74 MDD: 65 No MDD: 82	Investigar la relación entre el CM y la MDD con la metilación del ADN y la expresión génica de NR3C1	CTS CTQ	DSM-IV PHQ-9	Metilación del gen receptor de Glucocorticoides (Exón 1F de NR3C1)	El CM se asoció a un aumento de ADNm de NR3C1 en los sitios CpG 1-4. La MDD se asoció a una disminución de ADNm de NR3C1 en los sitios CpG 5-13.
<i>Bustamante et al. 2018</i>	Transversal	N= 112 CM: 56 NO CM: 56	Investigar si la metilación de FKBP5 media la relación entre el antecedente de CM y el desarrollo de MDD.	CTQ CTS	DSM-IV PHQ-9	Metilación del gen FKBP5	El CM se asocia a una aparición más severa de MDD, pero no se considera un buen predictor de la metilación de ningún loci de FKBP5.
<i>Farrell et al. 2018</i>	Casos y controles	N = 67 MDD: 33 HC: 34	Determinar si la ADNm en el exón 1F de NR3C1 y/o el intrón 7 de FKBP5 están alterados en individuos con MDD en comparación con los HC.	CTQ	MINI DSM-IV HAMD-21	El exón 1F del gen del receptor Glucocorticoide (NR3C1) y el Intrón 7 del gen FKBP5.	Los individuos con MDD tenían más prevalencia de CM. Existe hipermetilación del exón 1F de NR3C1 en MDD con antecedentes de CM, pero no se encontraron asociaciones con respecto al intrón 7 de FKBP5.

**LEYENDA:**

*CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; ADNm: Metilación del ADN; CM: Childhood maltreatment; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; MDD: Major depression; HAM-D: Hamilton Depression Scale; CTS: Conflict Tactics Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire.; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; HC: Healthy controls.*

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<b>Booij et al. 2015</b>	Casos y controles	<b>N= 69</b> MDD: 33 HC: 36	Determinar si el ADNm de sitios específicos de SLC6A4 en células de sangre periférica está asociado con CM, MDD y menor volumen del hipocampo.	CTQ	BDI-II HAM-D DSM-IV SCID-IV	ADNm de sitios específicos en SLC6A4.	- La edad, el sexo, el volumen del hipocampo y los antecedentes de CM se asociaron con un aumento del ADNm de SLC6A4. - El diagnóstico de MDD no se asoció significativamente con ADNm de SLC6A4.
<b>Alexander et al 2018</b>	Cohortes prospectiva	<b>N= 200</b> CM: 98 HC: 102	Determinar el papel que desempeña la ADNm de NR3C1 como mediador de la desregulación del eje HPA en adultos con antecedentes de CM.	CTQ	DSM-IV	ADNm del exón 1F de NR3C1 CpG12 (en sangre)	El CM y el aumento de ADNm de NR3C1 predicen una mayor intensidad de los síntomas psicopatológicos a través de una hiperreactividad del eje HPA.

**LEYENDA:**

*MDD: major depression; ADNm: Metilación del ADN; CM: Childhood maltreatment; HPA: Eje Hipotálamo-Pituitaria- Adrenal; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; BDI-II: Beck Depression Inventory; HAMD-21: The 21-items Hamilton Depression Scale; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; SCID: Structured Clinical Interview for DSM; HC: Healthy controls.*

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<i>Tozzi et al.</i> <b>2018</b>	Casos y controles	MDD: 56 HC: 50	Investigar si la ADN <sub>m</sub> de FKBP5 refleja la exposición a CM en MDD y controles, y si está relacionada con regiones estructurales y funcionales relevantes.	CTQ	HAM-D BDI	Intrón 7 de FKBP5	En los individuos genéticamente predisuestos que contienen una variante de alto riesgo del gen, el CM podría inducir la desmetilación de FKBP5, lo que se asoció a cambios estructurales y funcionales en IFGO, área relevante para los síntomas clínicos de MDD.
<i>McGowan et al.</i> <b>2009</b>	Cohortes retrospectivo	Suicidados MDD + CM = 12 Suicidados MDD sin CM = 12 HC fallecidos por otras causas sin CM = 12	Investigar las diferencias epigenéticas en el exón 1F de NR3C1 del hipocampo de pacientes suicidados MDD y CM, suicidados MDD sin CM y HC fallecidos por otras causas.	CECA	DSM-III	ADN <sub>m</sub> del exón 1F de NR3C1 (en hipocampo)	Solo aquellos que habían sufrido CM presentaron mayor ADN <sub>m</sub> en el exón 1F de NR3C1, lo que suponía una disminución de la expresión del gen en el hipocampo.

**LEYENDA:**

*MDD: major depression; CM: Childhood maltreatment; CECA: Childhood Experiences of Care Abuse; DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition; ADN<sub>m</sub>: Metilación del ADN; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; IFGO: Inferior Frontal Gyrus Pars Orbitalis; HC: Controles sanos; HAMD-21: The 21-items Hamilton Depression Scale; BDI: Beck Depression Inventory.*

AUTOR/ AÑO	DISEÑO	MUESTRA	OBJETIVOS	EVALUACIÓN MALTRATO	EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	EPIGENÉTICA	CONCLUSIÓN
<i>Wankerl et al. 2014</i>	Transversal	N = 133	Investigar si los efectos del CM y la expresión de gen transportador de la serotonina están mediados por la ADNm en el CpG del promotor de SLC6A4.	CTQ NPQ-PSQ	Mini-DSM-IV	ADNm de 83 CpG asociados a un promotor de SLC6A4	Tanto el alelo de riesgo en SLC6A4 como el antecedente de CM se asocian a una disminución de la expresión de SLC6A4.
<i>Kang et al. 2013</i>	Transversal	N = 108	Estudiar si los cambios epigenéticos en SLC6A4 están asociados a CM, características previas al tratamiento y resultados tras tratamiento en pacientes con MDD.	Listas de verificación	DSM-IV SCID	ADNm del promotor de SLC6A4	El antecedente de CM se ha asociado a una mayor metilación de la región promotora de SLC6A4 en pacientes con MDD, pero no predijo mayor gravedad o cambios en la respuesta al tratamiento antidepressivo.

**LEYENDA:**

*MDD: major depression; CM: Childhood maltreatment; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; ADNm: Metilación del ADN; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; NPQ-PSQ: NeuroPattern-Pre/Posnatal-Stress-Questionnaire; SCID: Structured Clinical Interview for DSM.*

### **Identification of microRNA-9 linking the effects of childhood maltreatment on depression using amygdala connectivity.**

**He et al. 2021**(40). Elaboró un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar si existe relación entre la severidad del maltrato infantil, los niveles de microRNA-9 en sangre periférica y la gravedad del trastorno depresivo que presentan los participantes. Para ello, se seleccionó una muestra de 40 sujetos con depresión mayor y 34 controles sanos y se les realizó tanto cuestionarios sobre el maltrato infantil sufrido y severidad de los síntomas depresivos, como pruebas de imagen y examen de microRNA-9 en sangre periférica. Tras analizar los resultados se demostró que los pacientes con trastorno depresivo presentan mayor expresión de microRNA9 que los controles, no obstante, a mayor gravedad de la depresión menor expresión de microRNA9, de tal forma que en los trastornos depresivos leves y moderados sí habría una mayor expresión de microRNA9 que en los controles ( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.009$ , respectivamente), mientras que en los trastornos graves no se encontraron diferencias significativas en comparación con los sujetos sanos ( $p = 0.078$ ). Además, se demostró una correlación negativa entre una mayor gravedad de maltrato infantil y los niveles de MicroRNA9 ( $r = -0.302$ ,  $p = 0.034$ ), así como entre los niveles de microRNA9 y la gravedad de la depresión ( $r = -0.389$ ,  $p = 0.017$ ). De este modo, concluyen con que la gravedad del maltrato infantil influiría en la expresión de microRNA9, lo que podría afectar a la conectividad de la amígdala y ser el causante de los síntomas depresivos que surgirían a lo largo de la vida del sujeto.

### **Association of a History of Child Abuse with impaired myelination in the anterior cingulate cortex: convergent epigenetic, transcriptional, and morphological evidence.**

**Lutz et al. 2017** (44). Elaboró un estudio de cohortes retrospectivo con el objetivo de determinar si los cambios epigenéticos que ocurren en la corteza cingular anterior son consecuencia del antecedente de maltrato infantil en pacientes con y sin depresión. Para ello, se seleccionó una muestra de tejido cerebral, concretamente de la corteza cingular anterior, de sujetos que habían fallecido por suicidio en el contexto de una depresión mayor con (grupo abuso infantil,  $n = 27$ ) y sin (grupo depresión,  $n = 25$ ) antecedentes de maltrato infantil y sujetos que habían fallecido por otras causas no psiquiátricas (grupo control,  $n = 26$ ). Se analizó la metilación del ADN de genes relacionados con la

mielinización y los oligodendrocitos: LINGO3, POU3F1 y ITGB1. Tras analizar los resultados se obtuvo que el maltrato infantil, pero no la depresión mayor o el suicidio, disminuía la metilación del ADN de genes LINGO3 ( $F=5.47$ ,  $df=2.72$ ,  $p<0.01$ ) y POU3F1 ( $F=4.81$ ,  $df=2.70$ ,  $p<0.05$ ) en los oligodendrocitos de la corteza cingular anterior, pero no en las neuronas. Además, estos resultados no se encontraron al analizar la metilación de ITGB1 ( $F=1.32$ ,  $df=2.65$ ,  $p<0.27$ ). Por otro lado, se determinó que la alteración epigenética encontrada no suponía ningún cambio en la expresión de dichos genes, pero sí se demostró una disminución en el tamaño axonal y de la mielinización, lo que sugiere que el abuso infantil podría alterar la mielinización cortical en la corteza cingular anterior.

### **Epigenetic regulation of the Kappa opioid receptor by child abuse.**

**Lutz *et al.* 2018** (43). Elaboró un estudio de cohortes retrospectivo con el objetivo de determinar si el maltrato infantil pudiera ser el responsable de producir cambios epigenéticos en el sistema opioide que sirvieran de sustrato para la aparición de conductas depresivas y suicidas a lo largo de la vida del sujeto. Para ello se han seleccionado 3 zonas del cerebro postmortem de pacientes con y sin antecedentes de maltrato infantil y se ha investigado la metilación del gen del receptor opioide. Tras analizar los resultados se obtuvo que el antecedente de maltrato infantil suponía una disminución de la metilación del Intrón 2 del gen del receptor Kappa ( $r^2=0.043$ ,  $p=0.046$ ) en la ínsula anterior, lo que significaba una disminución de la expresión de este ( $F=9.73$ ,  $p=0.00276$ ). Estos resultados no se encontraron en aquellos sujetos con depresión, pero sin antecedente de maltrato infantil ( $F = 0.032$ ,  $p=0.86$ ). De este modo, se concluye con que el antecedente de maltrato infantil modifica epigenéticamente la expresión de Kappa.

### **Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders.**

**Tyrka *et al.* 2016** (34). Elaboró un estudio transversal con el objetivo de estudiar la metilación del gen NRC31 de leucocitos de la sangre periférica de adultos con y sin antecedentes de maltrato infantil y con y sin diagnóstico de depresión, ansiedad o abuso de sustancias. Para ello, se seleccionó una muestra de 340 sujetos y se dividieron,

mediante cuestionarios estandarizados, en sanos sin antecedentes de maltrato infantil (n=96), sanos con antecedentes de maltrato infantil (n=60), con diagnóstico, pero sin antecedente de maltrato infantil (n=51) y con diagnóstico y antecedentes de maltrato infantil (n=133). Más tarde, también se realizó a 231 de ellos el test de Dexametasona/CRH para estudiar la capacidad de respuesta del cortisol. Tras analizar los resultados se obtiene que el grupo de sanos y sin antecedentes de maltrato presenta mayor metilación del exón 1F de NR3C1. Los grupos que presentaban antecedentes de maltrato infantil con y sin diagnóstico de depresión presentaban disminución de la metilación de este ( $p=0.002$  y  $p=0.013$ , respectivamente), además, el grupo sin antecedente de maltrato infantil, pero con diagnóstico de depresión también presentaba menor metilación de NR3C1, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p\text{-valor}=0.06$ ). Finalmente, se concluyó con que la gravedad del maltrato infantil presentaba una correlación negativa con los niveles de metilación de NR3C, lo que suponía una menor respuesta del cortisol tras el test Dex/CRH.

### **Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression.**

**Bustamante *et al.* 2016** (39) Elaboró un estudio transversal con el objetivo de analizar el impacto que suponía el antecedente de maltrato infantil y el diagnóstico de depresión mayor en la metilación del exón 1F de NR3C1 de leucocitos de sangre periférica y su expresión génica. Para ello, se seleccionó una muestra de 147 participantes del DNHS (Detroit Neighborhood Health Study), se les realizó cuestionarios estandarizados para maltrato infantil (casos= 73, controles=74) y para diagnóstico de depresión mayor (casos=65, controles=82) y se les analizó la metilación y expresión del gen NR3C1. Tras analizar los resultados se obtuvo que el antecedente de maltrato infantil se asoció a una mayor metilación de NR3C1 en CpG 1-4 ( $\beta=0.038$ ,  $p=0.001$ ) y una menor expresión de dicho gen ( $p=0.037$ ), mientras que el antecedente de depresión mayor se asoció a una reducción de la metilación de NR3C1 en CpG 5-13 ( $\beta= -1.038$ ,  $p=0.008$ ), pero no se asoció a ningún cambio en la expresión de este ( $p=0.27$ ). Asimismo, no se identificó ningún efecto sinérgico en la metilación de NR3C1 entre pacientes con antecedentes de maltrato infantil y desarrollo de depresión mayor.

**FKBP5 methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit neighborhood health study.**

**Bustamante *et al.* 2018** (38). Elaboró un estudio transversal con el objetivo de investigar si la metilación del gen FKBP5 mediaba la relación entre el antecedente de maltrato infantil y el desarrollo de depresión mayor en la edad adulta. Para ello, se seleccionó una muestra de 112 sujetos escogidos de la cohorte del DNHS, se les realizó cuestionarios estandarizados para dividirlos en maltratados (n=56) y no maltratados (n=56), se investigó el posible diagnóstico de depresión mayor y se les analizó la metilación de FKBP5 de leucocitos de sangre periférica. Tras analizar los resultados se obtiene que el antecedente de maltrato infantil sí está asociado al desarrollo de síntomas depresivos más severos que en los pacientes que no habían padecido este antecedente ( $p < 0.001$ ), pero este antecedente no fue un predictor significativo de la metilación de FKBP5 ( $p > 0.05$ ) ni de la expresión de dicho gen ( $p > 0.05$ ). No obstante, se demostró cómo los niveles de expresión del gen FKBP5 eran mayores en los pacientes con depresión mayor que en los controles sanos ( $p < 0.001$ ). Los autores concluyen con que la metilación de FKBP5 no media la relación entre el maltrato infantil y la depresión en la edad adulta.

**DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and to early life emotional abuse.**

**Farrell *et al.* 2018** (41). Elaboró un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si la metilación del exón 1F del gen NR3C1 y/o del intrón 7 del gen FKBP5 en individuos con depresión mayor se encontraban alterados, así como su posible relación con la alteración del eje HPA. Para ello, se seleccionó una muestra de 33 sujetos con depresión mayor y 34 controles sanos y se les realizó diversos cuestionarios estandarizados para establecer posibles antecedentes de maltrato infantil. Tras analizar los resultados, se obtuvo un incremento de metilación en NR3C1 en sujetos con depresión comparados con los controles ( $F=3.89$ ,  $d=0.49$ ,  $p=0.05$ ), mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la metilación de FKBP5 ( $F=0.20$ ,  $d=0.02$ ,  $p=0.6$ ). Finalmente, también se demostró un aumento de la concentración de cortisol matutino en pacientes con depresión comparados con los

controles ( $F=3.96$ ,  $d=0.59$ ,  $p=0.05$ ), encontrándose una correlación significativa entre la metilación de algún loci de NR3C1 y la concentración de cortisol ( $r=0.32$ ,  $p=0.04$ ).

### **DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: a study in depressed patients and healthy controls.**

**Booij *et al.* 2015** (36). Elaboró un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si la metilación de SLC6A4 en células de sangre periférica está asociado con antecedentes de maltrato infantil, depresión mayor y menor volumen del hipocampo. Para ello, se seleccionaron 33 adultos con diagnóstico de depresión mayor y 36 adultos sanos. A través de numerosos cuestionarios validados y pruebas de imagen se estudiaron síntomas depresivos, antecedentes de maltrato infantil y volumen del hipocampo. Tras analizar los resultados se obtiene que tanto el sexo masculino ( $\beta=0.23$ ,  $p=0.039$ ), el aumento de edad ( $\beta=0.27$ ,  $p=0.018$ ), el antecedente de maltrato infantil ( $\beta=0.27$ ,  $p=0.029$ ) y un menor volumen en el hipocampo ( $\beta=-0.35$ ,  $p=0.002$ ) se asociaron a una mayor metilación de SLC6A4 de forma independiente. Sin embargo, la depresión mayor no presentó ningún tipo de correlación significativa con la metilación de SLC6A4 ( $\beta=0.14$ ,  $p=0.277$ ), así como tampoco presentó ningún tipo de correlación el subtipo de maltrato: negligencia ( $p>0.10$ ). Además, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de metilación de SLC6A4 y la expresión de dicho gen ( $p>0.68$ )

### **Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity.**

**Alexander *et al.* 2018** (45). Elaboró un estudio de cohortes prospectivo con el objetivo de determinar el papel que desempeña la metilación de NR3C1 como mediador de la desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) en adultos con antecedentes de maltrato infantil. Para ello, se seleccionó una muestra de 98 adultos con antecedentes de maltrato infantil y 102 controles sin dicho antecedente y se estudió la metilación del ADN del gen NR3C1 de una muestra sanguínea y también se les analizó muestras de cortisol. Tras analizar los resultados se obtiene que la metilación del ADN en la región

CpG<sub>12</sub> del gen NR3C1 puede cambiar la dirección de la desregulación del eje HPA según exista una hiper o hipometilación del gen en cuestión en adultos expuestos a maltrato infantil ( $F=6.6$ ;  $p$ -valor=0.011). Asimismo, se determinó que mientras que el aumento de metilación de dicha región estaba asociado a un aumento en el pico de cortisol durante el test de estrés, una disminución de metilación realizaba todo lo contrario. No obstante, estos resultados no se encontraron en aquellos sujetos que no habían presentado maltrato infantil ( $F=0.9$ ,  $p=0.344$ ) y, además, no se encontró una asociación directa entre el maltrato infantil y la metilación de NR3C1 ( $F=1.9$ ,  $p=0.174$ ).

### **Epigenetic changes of FKBP5 as a link connecting genetic and environmental risk factors with structural and functional brain changes in major depression.**

**Tozzi et al. 2018** (42). Elaboró un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar si la metilación de FKBP5 reflejaba los antecedentes de maltrato infantil en sujetos con depresión y en controles. Para ello, se seleccionó una muestra de 56 sujetos con depresión mayor y 50 controles sanos, se pasaron cuestionarios estandarizados para estudiar el maltrato y se analizó la metilación del gen FKBP5. Tras analizar los resultados, se obtuvo que en el grupo que padecía depresión y presentaba el alelo de riesgo T para rs1360780, los antecedentes de maltrato infantil disminuían los niveles de metilación de los CpG 6 y 7 del intrón 7 de FKBP5 ( $F=4.95$ ;  $p=0.036$ ), lo que suponía una menor concentración de materia gris en la circunvolución orbitofrontal inferior, así como una menor activación de esta cuanto mayor gravedad tuviera la depresión.

### **Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse.**

**McGowan et al. 2009** (33). Elaboró un estudio de cohortes retrospectivo con el objetivo de determinar las diferencias epigenéticas que existen en el gen NR3C1 de células del hipocampo entre pacientes suicidados con depresión mayor con y sin antecedentes de maltrato infantil, así como en aquellos controles sin depresión ni antecedentes de maltrato infantil. Para ello, se seleccionó una muestra de 36 cerebros de sujetos fallecidos por suicidio en contexto de depresión mayor y antecedentes de abuso infantil ( $n=12$ ), sin antecedente de maltrato infantil ( $n=12$ ) y controles fallecidos por otras causas y sin

antecedente de abuso infantil (n=12). Tras analizar los resultados se obtiene que existen diferencias en la metilación de NR3C1 entre suicidados con antecedentes de abuso infantil y sin antecedentes ( $p=0.05$ ) o con controles ( $p < 0.05$ ), mientras que no hay diferencias en el porcentaje de metilación entre los no maltratados y los controles ( $p > 0.05$ ). Además, se comprobó cómo el aumento de metilación del exón 1F del gen NR3C1 se asoció a una disminución de la expresión del receptor glucocorticoide en las víctimas suicidadas con antecedentes de abuso infantil.

### **Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles.**

**Wankerl *et al.* 2014** (35). Elaboró un estudio transversal con el objetivo de investigar si los cambios que podría producir el maltrato infantil en las regiones polimórficas ligadas a los genes SLC6A4 eran mediados por la epigenética y cómo podrían actuar como factor de riesgo para el desarrollo de depresión mayor. Para ello, se seleccionó una muestra de cerebros postmortem de 133 sujetos sanos y se dividieron mediante cuestionarios estandarizados en función de si habían presentado estrés o trauma prenatal, infantil o reciente. Además, se estudiaron los niveles de metilación y expresión de SLC6A4 en las células sanguíneas. Tras analizar los resultados, se obtuvo una disminución de la expresión de genes SLC6A4 en sujetos que presentaban antecedentes de maltrato infantil ( $F= 4.15$ ,  $p=0.04$ ). Sin embargo, los resultados no revelaron ningún efecto significativo en la metilación del ADN de SLC6A4 de los sujetos que presentaban el mismo antecedente ( $F=0.03$ ;  $p=0.86$ ). Además, no se observó ninguna correlación entre la metilación y el nivel de expresión de SLC6A4 ( $r=0.10$ ;  $p=0.23$ ).

### **Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics, and outcomes in depression.**

**Kang *et al.* 2013** (37). Elaboró un estudio transversal con el objetivo de examinar si la metilación de SLC6A4 en leucocitos de sangre periférica está asociado a antecedentes de maltrato infantil y si pudiera influir en las características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes con depresión mayor. Para ello, se seleccionaron 108 pacientes con depresión mayor y se les analizó la metilación del gen promotor de SLC6A4. A través

de cuestionarios se estudiaron antecedentes de maltrato infantil y características clínicas de la enfermedad. Tras 12 semanas de tratamiento antidepressivo, se volvieron a evaluar las características clínicas. Tras analizar los resultados se obtuvo que el maltrato infantil se asoció a un aumento de la metilación de SLC6A4 ( $p=0.001$ ), pero no se relacionó con la respuesta al tratamiento antidepressivo durante 12 semanas. Como conclusión, la metilación de SLC6A4 podría considerarse un marcador de maltrato infantil y un marcador clínico de depresión.

### 8.3 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO

A continuación, se presentan las **Tablas 7 y 8**, en las que se puede apreciar los resultados de la evaluación de riesgo de sesgos de cada uno de los estudios a partir de los cuales se ha llevado a cabo la revisión sistemática. Los resultados indican la presencia de seis artículos con un riesgo de sesgo bajo y 7 artículos con un riesgo de sesgo moderado.

**Tabla 7.**

Análisis de riesgo de sesgos según la escala Newcastle-Ottawa.

	Diseño	Selección	Comparabilidad	Exposición/ Desenlace	Puntos	Riesgo de sesgo
<i>He et al. (2021)</i>	Casos y controles	3	2	1	6	Moderado
<i>Farrell et al. (2018)</i>	Casos y controles	4	2	1	7	Bajo
<i>Tozzi et al. (2018)</i>	Casos y controles	2	2	1	4	Moderado
<i>Booij et al. (2015)</i>	Casos y controles	3	2	1	6	Moderado
<i>Lutz et al. (2017)</i>	Cohortes retrospectivo	4	2	2	8	Bajo
<i>Alexander et al (2018)</i>	Cohortes prospectivo	3	2	2	7	Bajo
<i>Lutz et al. (2018)</i>	Cohortes retrospectivo	4	2	2	8	Bajo
<i>McGowan et al. (2009)</i>	Cohortes retrospectivo	4	2	2	8	Bajo

**Tabla 8.**

Análisis de riesgo de sesgos según la escala AHRQ para estudios transversales.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	Puntos	Riesgo de sesgo
<i>Wankerl et al. (2014)</i>	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	6	Moderado
<i>Tyrka et al. (2016)</i>	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	8	Bajo
<i>Bustamante et al. (2016)</i>	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	5	Moderada
<i>Bustamante et al. (2018)</i>	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	6	Moderado
<i>Kang et al. (2013)</i>	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	No	6	Moderado

## 9. DISCUSIÓN

La presente revisión homogeniza el conocimiento que se tiene hasta la fecha sobre los distintos cambios epigenéticos que tienen lugar en pacientes con antecedentes de negligencia infantil y que servirían como sustrato para la aparición de trastornos depresivos a largo plazo.

Para ello, se han incorporado 13 estudios realizados en humanos que han sido publicados a lo largo de los últimos 15 años. De este modo, a través del estudio de los diferentes mecanismos epigenéticos que tienen lugar en genes específicos involucrados en el desarrollo de conductas depresivas se podrían obtener conclusiones que permitieran aumentar el conocimiento de los orígenes, historia natural y tratamiento de una enfermedad tan prevalente como es la depresión.

A través del estudio de los mencionados artículos se ha extraído información acerca de las posibles vías que podrían actuar como intermediarias entre la negligencia infantil y el desarrollo de trastornos depresivos, tales como la alteración del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, el sistema opioide, la oxitocina, así como otros neurotransmisores.

La gran mayoría de los estudios tuvieron en cuenta diversos factores que podrían haber actuado como factores de confusión, tales como la edad, el género, la etnia, el índice de

masa corporal, la toma de anticonceptivos hormonales orales, la toma de antidepresivos, entre otros. De este modo, la mayoría han empleado análisis específicos y han demostrado cómo, tras tener en cuenta estos factores de confusión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados.

Todos los artículos han tenido en cuenta la negligencia como mecanismo de maltrato infantil, pese a que, en muchas ocasiones, no se detallan resultados concretos de esta. Así como también se ha tenido en cuenta en todos ellos el trastorno depresivo como ejemplo de trastorno psiquiátrico, pese a que en los resultados también se tuviera en cuenta otros trastornos diferentes. Además, cada estudio se ha encargado de la investigación de los cambios epigenéticos de un gen en concreto, de este modo, la mayoría relacionan el posible papel de la epigenética como intermediario entre la negligencia infantil y la depresión.

Teniendo en cuenta el **gen NR3C1**, el gen más estudiado en la presente revisión, se ha detectado que el antecedente de maltrato infantil supone un aumento de la metilación de diferentes CpG del exón 1F de dicho gen. Esta metilación supondría una disminución de la expresión del gen NR3C1, lo que explicaría el aumento de la hormona liberadora de corticotropina (ACTH), así como el aumento de la respuesta al estrés y los niveles de cortisol matutinos que presentan estos pacientes y que supondrían un factor de riesgo para el desarrollo de depresión a lo largo de la vida del paciente. Al contrario, el estudio realizado por Tyrka *et al.* (34) determina una disminución de la metilación de diversos CpG del gen NR3C1 en sujetos con antecedentes de maltrato infantil en comparación con los no maltratados. Por otro lado, en el estudio de Bustamante *et al.* (39) se demostró una disminución de la metilación de los CpG(5-13) del exón 1F de NR3C1 en pacientes con depresión en comparación con los controles sanos. Este resultado pondría de manifiesto cómo no solo la infancia podría ser una época de plasticidad para las modificaciones epigenéticas. Finalmente, con respecto al estudio de la epigenética del gen NR3C1, la mayoría de las muestras se han obtenido de sangre periférica, no obstante, McGowan *et al.* (49) empleó muestras cerebrales en su estudio, no encontrándose diferencias entre ambas ubicaciones de las muestras. Los resultados de los mencionados estudios son similares a la evidencia previa, ya que otras investigaciones han relacionado el maltrato infantil con el aumento de la liberación de ACTH (50) en humanos, así como en roedores y otros primates no humanos (51–53). Por otro lado, con respecto al resultado obtenido en el estudio de Tyrka *et al.* (34), existe evidencia hasta ahora que también demuestra una

disminución en la metilación de NR3C1 como consecuencia del maltrato infantil (54). No obstante, la mayoría de los estudios conocidos hasta ahora demuestran un aumento de metilación del gen NR3C1 en sujetos con antecedentes de maltrato infantil, lo que conlleva una disminución en la expresión de dicho gen (55). Pese a la variabilidad de la epigenética encontrada en la literatura previa, la mayoría de los estudios concluyen que la metilación del exón 1F del gen NR3C1 sí está implicado tanto en la patología depresiva, como en el trastorno bipolar y el trastorno por estrés postraumático (56).

Considerando el **gen FKBP5**, la mayoría de los estudios seleccionados indican que no existen asociaciones estadísticamente significativas entre el antecedente de maltrato infantil y la metilación del Intrón 7 del gen FKBP5, así como tampoco se encontraron diferencias significativas entre la metilación de dicho gen y el desarrollo de trastornos depresivos. No obstante, la investigación liderada por Tozzi *et al.* (42) puso de manifiesto una disminución de la metilación de los CpG(6-7) del Intrón 7 del gen FKBP5, lo que suponía una inactivación de diversas funciones que tenían lugar en la circunvolución orbitofrontal inferior relacionadas con los síntomas depresivos. Los datos que se han obtenido acerca de la metilación del gen FKBP5 contrastan con la evidencia que se tenía hasta la fecha, ya que diversos estudios previos sí encontraron una asociación entre el maltrato infantil y la metilación de FKBP5 (57,58). Asimismo, en estudios realizados en roedores la exposición al estrés crónico se asoció a una disminución de la metilación y a un aumento de la expresión de este en diversas zonas cerebrales (59,60).

En cuanto al **gen SLC6A4**, los 3 artículos estudiados mostraban resultados contradictorios. En primer lugar, el artículo liderado por Wankerl *et al.* (35) mostraba una disminución de la expresión del gen SLC6A4 conforme aumentaba la gravedad del maltrato infantil, sin embargo, esta disminución de la expresión no estuvo mediada por la metilación de dicho gen. En segundo lugar, en el estudio realizado por Kang *et al.* (37) se encontró un aumento de la metilación del gen SLC6A4 en pacientes con antecedentes de abuso infantil en comparación con los que no presentaban dicho antecedente, a excepción del CpG(3) del mismo gen, donde se observó una disminución de esta. Este aumento de metilación que predominaba en los pacientes con antecedentes de maltrato infantil se asoció a una disminución en la disponibilidad de los transportadores de la serotonina. Finalmente, en la investigación llevada a cabo por Booij *et al.* (36) se demostró que ser hombre, tener edad avanzada, tener menor volumen en el hipocampo y haber presentado antecedentes de maltrato infantil suponían un aumento en la metilación de SLC6A4, no

obstante, dicha metilación no influía en la expresión de dicho gen. La información que se tiene hasta ahora apoya los resultados obtenidos por Booij *et al.* (36), ya que también se había demostrado un incremento de metilación en SLC6A4 en pacientes maltratados en comparación con los no maltratados (61). Además, numerosas investigaciones han llegado a la conclusión que el aumento de la metilación de SLC6A4 implica una disminución del transportador de la serotonina (62), con todas las alteraciones que ello implica en la clínica depresiva (63,64).

Otro grupo de genes investigados han sido los relacionados con los oligodendrocitos y la mielinización: **POU3F1**, **LINGO3** y **ITGB1**. En esta línea, Lutz *et al.* (44) demostró cómo el antecedente de maltrato infantil, incluida la negligencia, suponía una disminución de la metilación de POU3F1 y LINGO3, pese a que dicha modificación no alteraba la expresión de ninguno de ellos. Por otro lado, no se encontraron asociaciones entre el maltrato infantil y la metilación de ITGB1, pese a que sí se encontró una disminución de la expresión de este en sujetos con depresión. Además, se estudió cómo en los pacientes con antecedentes de maltrato infantil existía una disminución del diámetro del axón, así como una disminución del grosor de mielina de las neuronas de la corteza cingular, lo que podría justificar el desarrollo de depresión en estos pacientes. Estos mismos resultados ya fueron determinados en ratones anteriormente (65,66).

Los genes para el receptor opioide **Kappa** también han sido estudiados, de este modo, a través del artículo liderado por Lutz *et al.* (43) se ha establecido que los sujetos con antecedente de maltrato infantil presentan una disminución de la metilación del intrón 2 del gen Kappa en la ínsula anterior, lo que suponía una disminución de la expresión de dicho gen. Estos cambios no se observaron en pacientes con depresión que no tuvieran el antecedente de maltrato infantil. No obstante, en contraste con estudios previos realizados sobre los receptores opioides, en el artículo seleccionado para la presente revisión, no se encontraron asociaciones significativas con el gen para el receptor Mu, probablemente porque dicho receptor se encuentra alterado en regiones diferentes a las estudiadas por el autor (67).

Por último, en el estudio realizado por He *et al.* (40) se investigó otro tipo de cambio epigenético como son los **microARN**. De esta forma, se observó como a mayor gravedad de maltrato infantil, menores niveles de microRNA9 en sangre periférica, lo que se traducía en una mayor gravedad de la sintomatología depresiva. Estudios previos ya

habían destacado en modelos animales cómo existía un incremento de microRNA9 en sangre periférica en ratones con depresión (68,69), no obstante, lo que no se determinó fue que a mayor gravedad del maltrato y de la depresión, los niveles de microRNA9 disminuían.

Otros objetivos secundarios de la presente revisión residían en la investigación de la posible asociación entre la negligencia infantil y una mayor gravedad en la sintomatología depresiva. En este sentido, se detectó una correlación positiva entre la gravedad del maltrato infantil y la gravedad de los síntomas depresivos en 4 investigaciones, mientras que el estudio llevado a cabo por Kang *et al.* (37) no demostró asociaciones estadísticamente significativas. Finalmente, se intentó determinar si los cambios epigenéticos que tenían lugar en pacientes con antecedentes de maltrato infantil suponían una mayor refractariedad al tratamiento antidepressivo, en este sentido, el estudio de Kang *et al.* (37) no demostró asociaciones significativas, no obstante, al tratarse de tan solo un estudio no se pueden extraer conclusiones y, por lo tanto, serán necesarias nuevas investigaciones.

## 9.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar, una de las principales limitaciones del estudio reside en el número reducido de artículos incluidos como consecuencia de los exigentes criterios de inclusión y exclusión que permitieran obtener información exclusiva de un subtipo específico de maltrato infantil como es la negligencia, de un subtipo específico de enfermedad psiquiátrica como es el trastorno depresivo, así como de la epigenética como mediadora de ambos. Es por ello por lo que, aun partiendo de un buen número de artículos al comenzar la búsqueda bibliográfica, se han ido reduciendo conforme se profundizaba en el estudio de ellos. Además, se pretendía obtener una bibliografía lo más actualizada posible, es por ello por lo que se intentó llevar a cabo la búsqueda a partir de las investigaciones publicadas en los últimos 10 años, no obstante, se amplió, finalmente, a 15 años con el objetivo de lograr un número más significativo de artículos.

En segundo lugar, otras limitaciones que se pueden encontrar en la presente revisión son el hecho de obtener los estudios de tan solo 2 bases de datos o haber restringido el idioma

al inglés o el español. Como consecuencia, podrían haberse quedado sin revisar artículos relevantes que no hayan cumplido con estas restricciones.

Una vez se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica y se comenzó con el estudio de cada uno de los artículos objetivo de esta revisión, aparecieron nuevas posibles limitaciones que podrían sesgar los resultados finales. Entre ellas podemos destacar, en primer lugar, el carácter retrospectivo de los cuestionarios diagnósticos del maltrato infantil, ya que podrían suponer un sesgo de recuerdo al ser el adulto el que recuerda lo ocurrido en la infancia. Además, cada artículo realiza dichas entrevistas con encuestas estructuradas diferentes, por lo que se debería proponer la creación de protocolos que permitieran la homogeneidad de la valoración del maltrato infantil.

Por otro lado, otra limitación observada ha sido el diferente origen a partir del cual se han extraído las muestras para el estudio de la epigenética, ya que se han empleado tanto muestras de tejido cerebral como de sangre periférica. De este modo, podríamos encontrar factores de confusión entre los resultados, ya que la sangre periférica podría no reflejar realmente lo que ocurre a nivel central y, además, las diferentes células sanguíneas también podrían actuar como factor de confusión. No obstante, diversos autores ya han investigado acerca de esta limitación tan frecuente y se ha concluido con que realmente la sangre podría tener una correlación significativa con el tejido cerebral (70,71), así como también se ha demostrado cómo no existen diferencias con respecto a la metilación del DNA entre los diferentes leucocitos de la sangre periférica (72). De hecho, se ha llegado a aceptar cómo la metilación periférica, por ejemplo, de SLC6A4, actuaría como marcador in vivo de la síntesis cerebral de serotonina (73).

Siguiendo en la misma línea, se han encontrado más limitaciones en el estudio al valorar la epigenética como posible mediadora entre la negligencia infantil y el desarrollo de depresión en la edad adulta, ya que la depresión presenta un origen multifactorial y podría no ser la metilación su precipitante ni el maltrato su predisponente. Además, cada estudio investiga la metilación de un loci concreto del gen, por lo que estudiando el mismo gen podrían encontrarse diferencias dependiendo del loci estudiado.

## 9.2 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA FUTURA

Pese a que el trastorno depresivo ha sido estudiado en numerosas ocasiones y el maltrato infantil sigue presentando alta prevalencia a nivel mundial, todavía queda mucho por conocer de ambas.

Poco a poco va surgiendo la necesidad de seguir investigando acerca de esta enfermedad multifactorial. No obstante, la necesidad de realizar investigaciones empleando material cerebral disminuye, en parte, la cantidad de autores que deciden iniciar el estudio en ella. En la actualidad, la disponibilidad de células madre pluripotenciales podría permitir la posibilidad de obtener neuronas cerebrales a partir de fibroblastos recolectados de pacientes con antecedentes de maltrato infantil, de este modo, se podría obtener la misma evidencia que se obtendría del tejido cerebral pero a partir de neuronas obtenidas de células madre pluripotenciales, ya que algunos autores han demostrado cómo estos cultivos neuronales conservarían las alteraciones epigenéticas que hubiera podido generar el antecedente de maltrato infantil (74).

Por otro lado, mediante los avances que van surgiendo en neuroimagen se podrían llegar a rastrear las modificaciones epigenéticas *in vivo* sin necesidad de realizar estudios extrayendo tejido cerebral o muestras sanguíneas. En la actualidad, diversas técnicas de imagen que emplean sustancias como el 18F-FAHA o el 18F-FDG podrían mostrar sitios de modificación de histonas o iluminar directamente sitios de hipometilación neuronal, respectivamente (75). Estas técnicas no invasivas, podrían servir de gran ayuda en los estudios longitudinales para el control de cambios epigenéticos en pacientes que hayan sufrido maltrato infantil, así como a nivel terapéutico para evaluar respuestas al tratamiento.

Además de los avances en el diagnóstico epigenético de pacientes con antecedentes de maltrato infantil, también se podría continuar avanzando en terapias dirigidas contra las alteraciones epigenéticas que pudieran provocar consecuencias a largo plazo en el paciente. En esta línea, diversos estudios ya han comenzado a investigar acerca de la posible reversión de los cambios epigenéticos, de tal forma que a través de la intervención psicológica en humanos (76) o del empleo de fármacos antidepresivos en animales se ha podido confirmar esta hipótesis (77–80).

Asimismo, además de lo mencionado anteriormente, otra opción que se podría plantear en el futuro sería intervenir específicamente contra la modificación epigenética en el gen determinado que pueda provocar el desarrollo de trastornos depresivos en la edad adulta. En este sentido, algunas terapias están ya siendo investigadas, como los inhibidores contra la histona desacetilasa (HDAC), empleada en tratamientos oncológicos, enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias, pudiendo ser empleada en un futuro para revertir los cambios epigenéticos generados como consecuencia del antecedente de maltrato infantil, pudiendo acabar con el desarrollo de trastornos depresivos.

Son múltiples las hipótesis de nuevas vías que pudieran cambiar el transcurso natural desde el maltrato infantil hasta el desarrollo de trastornos depresivos a través de modificaciones epigenéticas. A pesar de ello, hace falta aún mucho trabajo e investigación para alcanzar estos resultados esperados.

## **10. CONCLUSIONES**

La presente revisión proporciona la evidencia de los últimos 15 años acerca de la participación de la epigenética en el desarrollo de trastornos depresivos a largo plazo en pacientes con antecedentes de maltrato infantil.

En líneas generales, el antecedente de maltrato infantil, concretamente, la negligencia, supone modificaciones epigenéticas, especialmente hiper o hipometilaciones en genes involucrados en el desarrollo, a largo plazo, de trastornos depresivos. No obstante, la gran diversidad de resultados y la gran variabilidad de genes que pueden verse afectados, así como el carácter multifactorial de la depresión no permite obtener conclusiones claras acerca del tema y hace necesaria nuevas investigaciones que permitan homogenizar adecuadamente los resultados. Asimismo, se demostró una correlación positiva entre la negligencia y la gravedad del trastorno depresivo. Por otro lado, no se encontraron asociaciones entre los cambios epigenéticos y una mayor refractariedad al tratamiento, no obstante, al tratarse exclusivamente del resultado de una investigación no se han podido extraer conclusiones significativas y, por lo tanto, también será necesario continuar investigando esta posibilidad.

Gracias a las nuevas investigaciones en el diagnóstico epigenético, así como en las posibles líneas de tratamiento podrían llegar a obtenerse resultados prometedores que pudieran permitir modificar aquellos cambios epigenéticos implicados en la depresión.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Schilling S, Christian CW. Child Physical Abuse and Neglect. Vol. 23, Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2014. p. 309–19.
2. Butchart A, World Health Organization., International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. World Health Organization; 2006. 90 p.
3. World Health Organization (WHO). Child Maltreatment. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>. 2020.
4. Secretaría de Estado de Derechos Sociales, Dirección General de Derechos de la Infancia y de la Adolescencia, Observatorio de la Infancia. Boletín de datos estadísticos de medidas de protección a la infancia. Datos 2020. Madrid; 2021. .
5. Sachs-Ericsson NJ, Rushing NC, Stanley IH, Sheffler J. In my end is my beginning: Developmental trajectories of adverse childhood experiences to late-life suicide. *Aging and Mental Health*. 2016 Feb 1;20(2):139–65.
6. Newnham EA, Janca A. Childhood adversity and borderline personality disorder: A focus on adolescence. Vol. 27, *Current Opinion in Psychiatry*. 2014. p. 68–72.
7. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 9, *PLoS Medicine*. 2012.
8. Teicher MH, Samson JA. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. Vol. 57, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 241–66.
9. Houwing DJ, Buwalda B, van der Zee EA, de Boer SF, Olivier JDA. The serotonin transporter and early life stress: Translational perspectives. Vol. 11, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2017.
10. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. Vol. 81, *Biological Psychiatry*. Elsevier USA; 2017. p. 9–20.
11. Arlington VA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth edition. American Psychiatric Association; 2013.

12. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. Vol. 30, *European Psychiatry*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 665–80.
13. Thumfart KM, Jawaid A, Bright K, Flachsmann M, Mansuy IM. Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2022 Jan 1;132:1049–66.
14. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. Vol. 71, *Pharmacological Reports*. Elsevier B.V.; 2019. p. 112–20.
15. Chen Y, Baram TZ. Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. Vol. 41, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 197–206.
16. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in Depressive Reactions A Review [Internet]. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
17. Schildknecht JJ. THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE.
18. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística. La salud mental en la pandemia. Lo que dicen las encuestas. [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INECifrasINE\\_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE\\_C%2FPYSDetalleCifrasINE#ancla\\_1259953225395](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE#ancla_1259953225395). 2021.
19. Sun H, Kennedy PJ, Nestler EJ. Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. Vol. 38, *Neuropsychopharmacology*. 2013. p. 124–37.
20. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins [Internet]. 2005. Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500398102](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500398102)
21. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Regular Articles Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. Vol. 156, *Am J Psychiatry*. 1999.
22. Hauser J, Leszczynska AL, Samochowiec J, Czernski PM, Ostapowicz A, Chlopocka M, et al. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder [Internet]. 2003. Available from: [www.elsevier.com/locate/eurpsy](http://www.elsevier.com/locate/eurpsy)
23. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, et al. FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014 Aug 1;164:33–7.
24. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. Vol. 86, *Neuron*. Cell Press; 2015. p. 1343–57.

25. Hähle A, Merz S, Meyners C, Hausch F. The many faces of FKBP51. Vol. 9, Biomolecules. MDPI AG; 2019.
26. Dirección General de Derechos de la Infancia y de la Adolescencia. Boletín de datos estadísticos de medidas de protección a la infancia. Datos 2020. Observatorio de la Infancia. ; 2021.
27. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12.
28. World Health Organization (WHO). Mental Disorders. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. 2019.
29. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. Vol. 5, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Research Foundation; 2014.
30. Nagy C, Vaillancourt K, Turecki G. A role for activity-dependent epigenetics in the development and treatment of major depressive disorder. Vol. 17, *Genes, Brain and Behavior*. Blackwell Publishing Ltd; 2018.
31. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. Vol. 233, *Experimental Neurology*. 2012. p. 102–11.
32. Pérez Gómez B, Rodríguez Artalejo F, Villar Álvarez F, López-Abente G, Imaz Iglesia I, Jiménez Jiménez D, et al. Manual Docente de la Escuela Nacional de Sanidad. Inst Salud Carlos III - Minist Cienc e Innovación. 2014;219.
33. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009 Mar;12(3):342–8.
34. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK, Price LH, Marsit C, et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: Associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Translational Psychiatry*. 2016 Jul 5;6(7).
35. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Translational Psychiatry*. 2014 Jun 17;4.
36. Booij L, Szyf M, Carballedo A, Frey EM, Morris D, Dymov S, et al. DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: A study in depressed patients and healthy controls. *PLoS ONE*. 2015 Mar 17;10(3).
37. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Kim SW, et al. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013 Jul 1;44:23–8.

38. Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, Galea S, Wildman DE, Uddin M. FKBP5 DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study. *Journal of Psychiatric Research*. 2018 Jan 1;96:39–48.
39. Bustamante AC, Aiello AE, Galea S, Ratanatharathorn A, Noronha C, Wildman DE, et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Dec 1;206:181–8.
40. He C, Bai Y, Wang Z, Fan D, Wang Q, Liu X, et al. Identification of microRNA-9 linking the effects of childhood maltreatment on depression using amygdala connectivity. *Neuroimage*. 2021 Jan 1;224.
41. Farrell C, Doolin K, O' Leary N, Jairaj C, Roddy D, Tozzi L, et al. DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and to early life emotional abuse. *Psychiatry Research*. 2018 Jul 1;265:341–8.
42. Tozzi L, Farrell C, Booij L, Doolin K, Nemoda Z, Szyf M, et al. Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Apr 1;43(5):1138–45.
43. Lutz PE, Gross JA, Dhir SK, Maussion G, Yang J, Bramouille A, et al. Epigenetic Regulation of the Kappa Opioid Receptor by Child Abuse. *Biological Psychiatry*. 2018 Nov 15;84(10):751–61.
44. Lutz PE, Tanti A, Gasecka A, Barnett-Burns S, Kim JJ, Zhou Y, et al. Association of a history of child abuse with impaired myelination in the anterior cingulate cortex: Convergent epigenetic, transcriptional, and morphological evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Dec 1;174(12):1185–94.
45. Alexander N, Kirschbaum C, Wankerl M, Stauch BJ, Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, et al. Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Apr 1;90:68–75.
46. Georgieva S, Tomas JM, Navarro-Pérez JJ. Systematic review and critical appraisal of Childhood Trauma Questionnaire — Short Form (CTQ-SF). *Child Abuse and Neglect*. 2021 Oct 1;120.
47. Straus MA, Hamby SL, Health B, Carlos S, Tribe A, Finkelhor D, et al. IDENTIFICATION OF CHILD MALTREATMENT WITH THE PARENT-CHILD CONFLICT TACTICS SCALES: DEVELOPMENT AND PSYCHOMETRIC DATA FOR A NATIONAL SAMPLE OF AMERICAN PARENTS. Vol. 22, *Child Abuse & Neglect*. 1998.
48. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): A Retrospective Interview Measure. Vol. 35, *Child Psychol. Psychiat*. 1994.

49. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 2009 Mar;12(3):342–8.
50. Heim C, Nemeroff CB. The Role of Childhood Trauma in the Neurobiology of Mood and Anxiety Disorders: Preclinical and Clinical Studies. Vol. 49, *Biol Psychiatry*. 2001.
51. Plotsky PM, Thrivikraman K v., Nemeroff CB, Caldji C, Sharma S, Meaney MJ. Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin- releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Dec;30(12):2192–204.
52. Higley JD, Hasert MF, Suomit SJ, Linnoila M. Nonhuman primate model of alcohol abuse: Effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption (alcoholism/ hypot axis/rhesus monkey cerebrospinal fluid/monoamine metabolites). Vol. 88, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991.
53. Meaney MJ. MATERNAL CARE, GENE EXPRESSION, AND THE TRANSMISSION OF INDIVIDUAL DIFFERENCES IN STRESS REACTIVITY ACROSS GENERATIONS PARENTAL CARE AND THE HEALTH OF OFFSPRING [Internet]. 2001. Available from: [www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org)
54. van der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, Verbiest MMPJ, Verhulst FC, Oldehinkel AJ, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. the TRAILS study. *Translational Psychiatry*. 2014 Apr 8;4.
55. Brenet F, Moh M, Funk P, Feierstein E, Viale AJ, Socci ND, et al. DNA methylation of the first exon is tightly linked to transcriptional silencing. *PLoS ONE*. 2011;6(1).
56. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine*. 2017 Apr 1;18:327–50.
57. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK, Price LH, Marsit C, et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: Associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Translational Psychiatry*. 2016 Jul 5;6(7).
58. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*. 2013 Jan;16(1):33–41.
59. Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, Riva MA. Glucocorticoid receptor and fkbp5 expression is altered following exposure to chronic stress: Modulation by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Mar;38(4):616–27.

60. Lee RS, Tamashiro KLK, Yang X, Purcell RH, Harvey A, Willour VL, et al. Chronic corticosterone exposure increases expression and decreases deoxyribonucleic acid methylation of Fkbp5 in mice. *Endocrinology*. 2010;151(9):4332–43.
61. Wang D, Szyf M, Benkelfat C, Provençal N, Turecki G, Caramaschi D, et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *PLoS ONE*. 2012 Jun 20;7(6).
62. Kinnally EL, Capitanio JP, Leibel R, Deng L, Leduc C, Haghghi F, et al. Epigenetic regulation of serotonin transporter expression and behavior in infant rhesus macaques. *Genes, Brain and Behavior*. 2010;9(6):575–82.
63. Frodl T, Carballedo A, Hughes MM, Saleh K, Fagan A, Skokauskas N, et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: High IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 2012;2.
64. Tang M, He T, Sun X, Meng QY, Diao Y, Lei JY, et al. Subregion-specific decreases in hippocampal serotonin transporter protein expression and function associated with endophenotypes of depression. *Hippocampus*. 2014 Apr;24(4):493–501.
65. Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science* (1979). 2012 Sep 14;337(6100):1357–60.
66. Liu J, Dietz K, Deloyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, et al. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nature Neuroscience*. 2012 Dec;15(12):1621–3.
67. Resendez SL, Aragona BJ. Aversive motivation and the maintenance of monogamous pair bonding. *Reviews in the Neurosciences*. 2013 Feb;24(1):51–60.
68. Zhang Y, Du L, Bai Y, Han B, He C, Gong L, et al. CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination. *Molecular Psychiatry*. 2020 Jun 1;25(6):1175–90.
69. Buran İ, Etem EÖ, Tektemur A, Elyas H. Treatment with TREK1 and TRPC3/6 ion channel inhibitors upregulates microRNA expression in a mouse model of chronic mild stress. *Neuroscience Letters*. 2017 Aug 24;656:51–7.
70. Byun HM, Siegmund KD, Pan F, Weisenberger DJ, Kanel G, Laird PW, et al. Epigenetic profiling of somatic tissues from human autopsy specimens identifies tissue- and individual-specific DNA methylation patterns. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(24):4808–17.
71. Sullivan PF, Fan C, Perou CM. Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*. 2006 Apr 5;141 B(3):261–8.

72. Talens RP, Boomsma DI, Tobi EW, Kremer D, Jukema JW, Willemsen G, et al. Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *The FASEB Journal*. 2010 Sep;24(9):3135–44.
73. Wang D, Szyf M, Benkelfat C, Provençal N, Turecki G, Caramaschi D, et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression. *PLoS ONE*. 2012 Jun 20;7(6).
74. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2010;467(7313):285–90.
75. Couto PJ, Millis RM. PET imaging of epigenetic influences on Alzheimer's disease. Vol. 2015, *International Journal of Alzheimer's Disease*. Hindawi Limited; 2015.
76. Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastrò R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*. 2013 Jan 15;3.
77. Liu Y, Liu D, Xu J, Jiang H, Pan F. Early adolescent stress-induced changes in prefrontal cortex miRNA-135a and hippocampal miRNA-16 in male rats. *Developmental Psychobiology*. 2017 Dec 1;59(8):958–69.
78. O'Connor RM, Grenham S, Dinan TG, Cryan JF. MicroRNAs as novel antidepressant targets: Converging effects of ketamine and electroconvulsive shock therapy in the rat hippocampus. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013 Sep;16(8):1885–92.
79. Park SW, Seo MK, Lee JG, Hien LT, Kim YH. Effects of maternal separation and antidepressant drug on epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor exon I promoter in the adult rat hippocampus. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018 Apr 1;72(4):255–65.
80. Zhang Y, Wang Y, Wang L, Bai M, Zhang X, Zhu X. Dopamine receptor D2 and associated microRNAs are involved in stress susceptibility and resistance to escitalopram treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015 Jun 1;18(8):1–10.
81. Juruena MF, Gadelrab R, Cleare AJ, Young AH. Epigenetics: A missing link between early life stress and depression. Vol. 109, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2021.

## 12. ANEXOS

### ANEXO I. Declaración PRISMA 2020.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**ANEXO II.** Clasificación de los estudios epidemiológicos. Manual Docente de la Escuela Nacional de Sanidad. Publicado por el Instituto de Salud Carlos III.

- Estudios descriptivos
  - Estudio de una serie de casos
    - Transversal
    - Longitudinal: análisis descriptivo de una cohorte
  - Estudios descriptivos de datos agregados
    - Análisis geográficos
    - Análisis de series temporales
    - Análisis en función de otras variables
  - Estudios descriptivos de prevalencia
- Estudios observacionales de cribado de hipótesis. Diseños incompletos
  - Estudios ecológicos de correlación
  - Diseños proporcionales
    - Estudios de mortalidad proporcional
    - Estudios de morbilidad proporcional
- Estudios analíticos observacionales
  - Estudios transversales
  - Estudios de casos y controles
    - Con casos prevalentes
    - Con casos incidentes
  - Estudios de cohortes
    - Cohortes históricas (retrospectivas)
    - Cohortes concurrentes (prospectivas)
    - Cohortes mixtas
  - Diseños híbridos
    - Estudio de cohorte-casos
    - Estudio de casos y controles anidado en una cohorte
- Estudios experimentales
  - Estudios cuasi-experimentales o de intervención no aleatorizados
  - Ensayo controlado y aleatorizado
    - Ensayo clínico
    - Ensayo de campo
    - Ensayo comunitario

### ANEXO III. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies.

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## ANEXO IV. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Case Control Studies.

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

### Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

### ANEXO V. AHRQ Methodology Checklist for Cross-Sectional/Prevalence Study.

<b>N. The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Methodology Checklist for Cross-Sectional/Prevalence Study</b>			
Major Components	Response options		
1. Define the source of information (survey, record review)	Yes	No	Unclear
2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications	Yes	No	Unclear
3. Indicate time period used for identifying patients	Yes	No	Unclear
4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based	Yes	No	Unclear
5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants	Yes	No	Unclear
6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes (e.g., test/retest of primary outcome measurements)	Yes	No	Unclear
7. Explain any patient exclusions from analysis	Yes	No	Unclear
8. Describe how confounding was assessed and/or controlled	Yes	No	Unclear
9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis	Yes	No	Unclear
10. Summarize patient response rates and completeness of data collection	Yes	No	Unclear
11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained	Yes	No	Unclear

**ANEXO VI.** Análisis de los sesgos de cada uno de los estudios incluidos en esta revisión en función del diseño epidemiológico.

**He et al.** (40)

							<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Is the case definition adequate?</b>	Yes, with independent validation. *	Yes, eg record linkage or based on self-reports.	No description			1
	<b>Representativeness of the cases</b>	Consecutive or obviously representative series of cases. *	Potential for selection biases or not stated.				1
	<b>Selection of Controls</b>	Community controls *	Hospital controls	No description			0
	<b>Definition of Controls</b>	No history of disease (endpoint)*	No description of source.				1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of the Cases and Control on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *				2
<b>EXPOSURE</b>	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview where blind to case/control status*	Interview not blinded to case/control status	Written self-report or medical record only	No description	0
	<b>Same method of ascertainment for cases and controls</b>	Yes *	No				1
	<b>Non-Response rate</b>	Same rate for both groups *	Non respondents described	Rate different and no designation			0

**Farrell et al. (41)**

							<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Is the case definition adequate?</b>	Yes, with independent validation. *	Yes, eg record linkage or based on self-reports.	No description			1
	<b>Representativeness of the cases</b>	Consecutive or obviously representative series of cases. *	Potential for selection biases or not stated.				1
	<b>Selection of Controls</b>	Community controls *	Hospital controls	No description			1
	<b>Definition of Controls</b>	No history of disease (endpoint)*	No description of source.				1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of the Cases and Control on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *				2
<b>EXPOSURE</b>	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview where blind to case/control status*	Interview not blinded to case/control status	Written self-report or medical record only	No description	0
	<b>Same method of ascertainment for cases and controls</b>	Yes *	No				1
	<b>Non-Response rate</b>	Same rate for both groups *	Non respondents described	Rate different and no designation			0

**Tozzi et al. (42)**

							<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Is the case definition adequate?</b>	Yes, with independent validation. *	Yes, eg record linkage or based on self-reports.	No description			1
	<b>Representativeness of the cases</b>	Consecutive or obviously representative series of cases. *	Potential for selection biases or not stated.				0
	<b>Selection of Controls</b>	Community controls *	Hospital controls	No description			0
	<b>Definition of Controls</b>	No history of disease (endpoint)*	No description of source.				1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of the Cases and Control on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *				2
<b>EXPOSURE</b>	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview where blind to case/control status*	Interview not blinded to case/control status	Written self-report or medical record only	No description	0
	<b>Same method of ascertainment for cases and controls</b>	Yes *	No				1
	<b>Non-Response rate</b>	Same rate for both groups *	Non respondents described	Rate different and no designation			0

**Lutz et al. (44)**

						<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Representativeness of the exposed cohort</b>	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	<b>Selection of the non-exposed cohort</b>	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview*	Written self-report	No description	1
	<b>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</b>	Yes*	No			1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
<b>OUTCOME</b>	<b>Assessment of outcome</b>	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	<b>Was follow-up long enough for outcomes to occur</b>	Yes *	No			1
	<b>Adequacy of follow up of cohorts</b>	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

**Alexander et al. (45)**

						<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Representativeness of the exposed cohort</b>	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		0
	<b>Selection of the non-exposed cohort</b>	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview*	Written self-report	No description	1
	<b>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</b>	Yes*	No			1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
<b>OUTCOME</b>	<b>Assessment of outcome</b>	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	<b>Was follow-up long enough for outcomes to occur</b>	Yes *	No			1
	<b>Adequacy of follow up of cohorts</b>	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

**Lutz et al. (43)**

						<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Representativeness of the exposed cohort</b>	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	<b>Selection of the non-exposed cohort</b>	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview*	Written self-report	No description	1
	<b>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</b>	Yes*	No			1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
<b>OUTCOME</b>	<b>Assessment of outcome</b>	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	<b>Was follow-up long enough for outcomes to occur</b>	Yes *	No			1
	<b>Adequacy of follow up of cohorts</b>	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

**McGowan et al. (33)**

						<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Representativeness of the exposed cohort</b>	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	<b>Selection of the non-exposed cohort</b>	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview*	Written self-report	No description	1
	<b>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</b>	Yes*	No			1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
<b>OUTCOME</b>	<b>Assessment of outcome</b>	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	<b>Was follow-up long enough for outcomes to occur</b>	Yes *	No			1
	<b>Adequacy of follow up of cohorts</b>	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

**Booij et al. (36)**

							<b>PUNTOS</b>
<b>SELECTION</b>	<b>Is the case definition adequate?</b>	Yes, with independent validation. *	Yes, eg record linkage or based on self-reports.	No description			1
	<b>Representativeness of the cases</b>	Consecutive or obviously representative series of cases. *	Potential for selection biases or not stated.				0
	<b>Selection of Controls</b>	Community controls *	Hospital controls	No description			1
	<b>Definition of Controls</b>	No history of disease (endpoint)*	No description of source.				1
<b>COMPARABILITY</b>	<b>Comparability of the Cases and Control on the basis of the design or analysis.</b>	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *				2
<b>EXPOSURE</b>	<b>Ascertainment of exposure</b>	Secure record *	Structured interview where blind to case/control status*	Interview not blinded to case/control status	Written self-report or medical record only	No description	0
	<b>Same method of ascertainment for cases and controls</b>	Yes *	No				1
	<b>Non-Response rate</b>	Same rate for both groups *	Non respondents described	Rate different and no designation			0

**Wanklerl *et al.* (35)**

			<b>PUNTOS</b>
<b>1. Define the source of information</b>	Yes	No	1
<b>2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications</b>	Yes	No	1
<b>3. Indicate time period used for identifying patients</b>	Yes	No	0
<b>4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based</b>	Yes	No	0
<b>5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants</b>	Yes	No	0
<b>6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes</b>	Yes	No	1
<b>7. Explain any patient exclusions from analysis</b>	Yes	No	0
<b>8. Describe how confounding was assessed and/or controlled</b>	Yes	No	1
<b>9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis</b>	Yes	No	1
<b>10. Summarize patient response rates and completeness of data collection</b>	Yes	No	1
<b>11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained</b>	Yes	No	0

Tyrka *et al.* (34)

			<b>PUNTOS</b>
<b>1. Define the source of information</b>	Yes	No	1
<b>2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications</b>	Yes	No	1
<b>3. Indicate time period used for identifying patients</b>	Yes	No	0
<b>4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based</b>	Yes	No	1
<b>5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants</b>	Yes	No	1
<b>6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes</b>	Yes	No	0
<b>7. Explain any patient exclusions from analysis</b>	Yes	No	1
<b>8. Describe how confounding was assessed and/or controlled</b>	Yes	No	1
<b>9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis</b>	Yes	No	1
<b>10. Summarize patient response rates and completeness of data collection</b>	Yes	No	1
<b>11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained</b>	Yes	No	0

**Bustamante *et al.* (39)**

			<b>PUNTOS</b>
<b>1. Define the source of information</b>	Yes	No	1
<b>2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications</b>	Yes	No	0
<b>3. Indicate time period used for identifying patients</b>	Yes	No	0
<b>4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based</b>	Yes	No	1
<b>5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants</b>	Yes	No	0
<b>6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes</b>	Yes	No	1
<b>7. Explain any patient exclusions from analysis</b>	Yes	No	0
<b>8. Describe how confounding was assessed and/or controlled</b>	Yes	No	0
<b>9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis</b>	Yes	No	1
<b>10. Summarize patient response rates and completeness of data collection</b>	Yes	No	1
<b>11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained</b>	Yes	No	0

**Bustamante *et al.* (38)**

			<b>PUNTOS</b>
<b>1. Define the source of information</b>	Yes	No	1
<b>2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications</b>	Yes	No	0
<b>3. Indicate time period used for identifying patients</b>	Yes	No	0
<b>4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based</b>	Yes	No	1
<b>5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants</b>	Yes	No	0
<b>6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes</b>	Yes	No	1
<b>7. Explain any patient exclusions from analysis</b>	Yes	No	0
<b>8. Describe how confounding was assessed and/or controlled</b>	Yes	No	1
<b>9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis</b>	Yes	No	1
<b>10. Summarize patient response rates and completeness of data collection</b>	Yes	No	1
<b>11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained</b>	Yes	No	0

**Kang et al. (37)**

			<b>PUNTOS</b>
<b>1. Define the source of information</b>	Yes	No	1
<b>2. List inclusion and exclusion criteria for exposed and unexposed subjects (cases and controls) or refer to previous publications</b>	Yes	No	1
<b>3. Indicate time period used for identifying patients</b>	Yes	No	1
<b>4. Indicate whether or not subjects were consecutive if not population-based</b>	Yes	No	0
<b>5. Indicate if evaluators of subjective components of study were masked to other aspects of the status of the participants</b>	Yes	No	0
<b>6. Describe any assessments undertaken for quality assurance purposes</b>	Yes	No	1
<b>7. Explain any patient exclusions from analysis</b>	Yes	No	0
<b>8. Describe how confounding was assessed and/or controlled</b>	Yes	No	0
<b>9. If applicable, explain how missing data were handled in the analysis</b>	Yes	No	1
<b>10. Summarize patient response rates and completeness of data collection</b>	Yes	No	1
<b>11. Clarify what follow-up, if any, was expected and the percentage of patients for which incomplete data or follow-up was obtained</b>	Yes	No	0