

PREVALENCIA DE DÉFICIT DE ACIDO FÓLICO EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA

Lozano Ortíz R, Santacruz Abion MJ, Marín Lacasa R, Pascual garcía A, Sebastián Pérez F y Freire Santos I

OBJETIVO

El origen de la depresión es complejo, influyendo en su aparición tanto factores genéticos como biológicos o psicosociales. No habiéndose descubierto, todavía, ningún biomarcador para la depresión, el conocimiento de la etiología de la sintomatología nos puede ayudar a su prevención y/o tratamiento. De entre los factores ambientales que lo causan, uno de los más importantes, junto a la vitamina B12, lo constituye los niveles elevados de homocisteína en sangre, cuyo seguimiento se puede realizar a través de los niveles plasmáticos de ac fólico^{1,2,3}.

Estudios previos sugieren que aproximadamente un tercio de los pacientes con severa depresión pueden presentar deficiencia de ac fólico y su tratamiento con aportes del mismo puede ayudar a su recuperación^{1,2,3}. Existen, no obstante, dificultades en la interpretación de sus niveles séricos, habiéndose sugerido que la homocisteinemia es una medida más sensible de la deficiencia funcional de folatos y vitamina B12. Además otros estudios describen y sugieren la existencia de una relación entre la deficiencia de folatos y el metabolismo de serotonina, dopamina y noradrenalina, los cuales se hayan íntimamente relacionados con los trastornos del animo^{1,2,3,4,5}.

Por lo tanto, mediante la realización del presente trabajo nos propusimos valorar la prevalencia de déficit de ac fólico, como marcador subrogado de homocisteinemia, en pacientes con sintomatología depresiva, lo que ha constituido nuestro objetivo.

MATERIAL Y METODO

Muestra de 109 pacientes provenientes de las consultas externas de Psiquiatría del Hospital Real Ntra Sra de Gracia en Zaragoza, edad media 60.7 ± 14.1 años, (rango=33-86), 69% mujeres; diagnóstico según CIE 10 de distimia, F34, 35% (n=38), trastorno ansioso-depresivo, F41, 48% (n=52) y otros 17% (n=19). En tratamiento con antipsicóticos atípicos 84%, (clozapina 26% y risperidona 24%), ISRS, 24% (escitalopram, 50%), benzodiazepinas, 26%, eutimizantes 29% (sales de Litio 15% y acido valproico 8%) y 20% pacientes sin tratamiento farmacológico.

Se analizó en muestra de sangre: vitamina B₁₂, ácido fólico, urea, TSH, T4 libre, ferritina y, parámetros metabólicos y hematológicos de rutina.

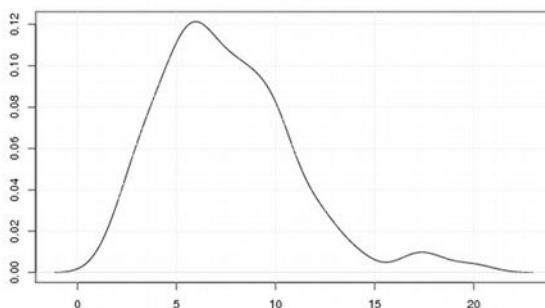
Con los datos de ácido fólico, en suero y en hematíes, junto a la correspondiente homocisteinemia, obtenidos de Bottiglieri T², se estableció como niveles óptimos de ac fólico sérico, valores superiores a 8 mcg/L correspondientes a una homocisteinemia inferior a 10 $\mu\text{Mol/L}$.

El estudio estadístico para identificar subpoblaciones fue llevado a cabo mediante el test de Kernel (análisis de densidad de Kernel para función gaussiana) y el análisis de significación estadística mediante la prueba "t" de Student.

RESULTADOS

Vit B₁₂ 428.5 ± 213.4 pg/ml; ac. fólico 7.5 ± 3.5 ng/ml; urea 37.6 ± 17.2 mg/dL; TSH 2.6 ± 2 $\mu\text{UI/mL}$; FT4 1.1 ± 0.3 ng/dL y ferritina 109.3 ± 96.7 ng/ml.

El 61 % de los pacientes presentaban ac fólico sérico inferior a 8 ng/ml y, por tanto, de acuerdo a las datos de Bottiglieri², valores de homocisteinemia superiores a 10 $\mu\text{Mol/L}$. Realizado el test de Kernel sobre los valores de ac fólico, los pacientes se distribuyeron en 3 subpoblaciones, la 1ª, 61% (6.2 ± 2.8), la 2ª, 35% (9.7 ± 4.5) y una última, 4%, con valores >15 ng/ml. ($P < 0.0001$). **Figura 1.**



Figural: Análisis de densidad de Kernel para función Gaussiana.
Eje Y: Densidad para cada valor de Folato sérico; Eje X: Folato sérico

Paralelamente, un 15% pacientes presentaron una ferritina >200 ng/ml y, después de la aplicación del test de Kernel, dos subpoblaciones con valores medios de 75 y 302 ng/ml, respectivamente, **Figura 2;**

finalmente otro 10% de los pacientes presentaron valores de TSH $> 42.6 \pm 2 \mu\text{UI/mL}$ y dos subpoblaciones con valores medios de 1.25 y 5.8 $\mu\text{UI/mL}$, respectivamente, **Figura 3**. Para ambos parámetros, ferritina y TSH, por tanto, las curvas poblacionales fueron bimodales, siendo las diferencias entre las correspondientes subpoblaciones de los valores ferritina y TSH, respectivamente, estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

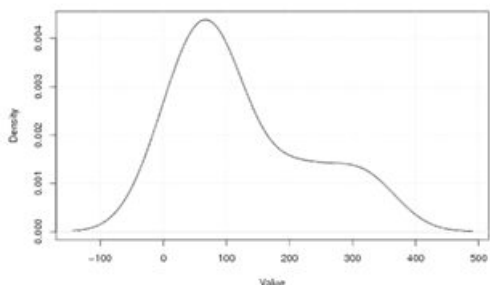


Figura 2 Análisis de densidad de Kernel para función Gaussiana. Eje Y: Densidad para cada valor de Ferritina sérica, Eje X: Ferritina sérica

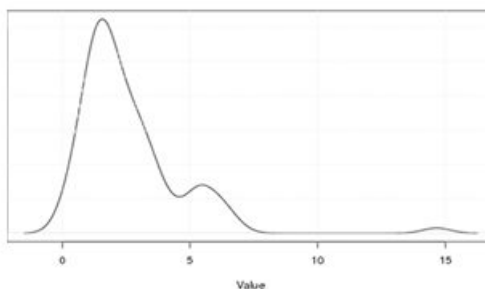


Figura 3 Análisis de densidad de Kernel para función Gaussiana. Eje Y: Densidad para cada valor de TSH, Eje X: TSH

DISCUSION

Varios estudios caso-control, realizados desde los años 1960, han mostrado una alta prevalencia de déficit de folatos y vit B12 en la depresión⁶ y, más recientemente, que los niveles plasmáticos totales de homocisteína se muestran como un sensible marcador de la deficiencia de folatos y vitamina B12, habiéndose observado altas concentraciones de homocisteína en pacientes deprimidos².

Puesto que los síntomas depresivos en muchos casos se asocian a otras enfermedades, el conocimiento de su etiología conduciría a su prevención y el conocimiento de su patogénesis a su cura. Aunque probablemente existen múltiples causas genéticas y ambientales asociadas a depresión, algunas evidencias conducen a hipotetizar que dichos factores genéticos y ambientales elevan los niveles de homocisteína, causando alteraciones vasculares en el cerebro y/o alteraciones de los neurotransmisores dando lugar a la aparición de depresión³.

Como ya comentamos en la introducción, estudios previos sugerían que la deficiencia de ac fólico puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes con depresión severa⁷ siendo, en nuestro caso, de aproximadamente el doble, un 60% frente a 29%, si bien es cierto que el valor límite adoptado por nosotros para considerar déficit de ac fólico como posible causa de síntomas depresivos, fue de 8, superior a otros estudios. En este subgrupo de pacientes, el tratamiento con aportes de folatos puede ayudar a su recuperación⁸. Pero, no obstante, siempre hay que tener en cuenta que la medida del nivel de ac fólico en suero no es más que una medida indirecta de la homocisteinemia que refleja más fielmente el déficit funcional de folatos⁹.

Mas allá de lo expuesto anteriormente, algunos pacientes con niveles de ac fólico en el límite u ocasionalmente con valores normales, también tiene elevados los niveles plasmáticos de homocisteína, aunque en algunos casos pueda deberse a déficit de vitamina B12.

Finalmente, además de todo lo expuesto anteriormente, y después de las correcciones por edad, sexo, función cognitiva, actividad física, comorbilidades e historial farmacológico, mediante análisis multivariante, también se observó que la concurrencia de déficit de vitamina B6 con niveles bajos de folatos y la concurrencia de anemia con bajos niveles de vitamina B6 o folatos se asocian con la presencia de síntomas depresivos¹⁰.

CONCLUSION

Hasta el 60% de los pacientes con sintomatología depresiva en nuestra consulta de psiquiatría tenía niveles plasmáticos de ac fólico $< 8 \text{ ng/ml}$ y, por extensión, homocisteinemia $> 10 \mu\text{Mol/L}$.

La medida de ac fólico en plasma nos sirve para identificar a aquel subgrupo de pacientes con síntomas depresivos subsidiarios de recibir suplementos de folatos.

REFERENCIAS

1. Selhub J. The Many Facets of Hyperhomocysteinemia: Studies from the Framingham Cohorts. *J Nutr* 136:1726S-1730S, June 2006
2. Bottiglieri T, Laundy M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69(2):228-32.
3. Folstein, Liu MT, Peter I, Buel J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The Homocysteine Hypothesis of Depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:861-867.

4. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol.* 2004; 19 (1): 59-65.
5. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2004; 18 (2): 251-6
6. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M: Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition* 2000; 16:544-546
7. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese PA, Orini S, Grassi V: Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004; 53:1016–1020.
8. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH: Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population: impact of folic acid fortification. *Public Health Rev.* 2000; 28:117–145.
9. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993; 270:2693–2698.
10. Pan WH, Chang YP, Yeh WT, Guei YS, Lin BF, Wei IL, Yang FL, Liaw YP, Chen KJ, Chen WJ. Co-occurrence of Anemia, Marginal Vitamin B6, and Folate Status and Depressive Symptoms in Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012; 25(3):170-8.