

## PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VIT B<sub>12</sub> EN PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA

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

### OBJETIVO

La depresión es una de las condiciones psiquiátricas discapacitante más común que afecta a personas de todas las edades<sup>1,2</sup>, con una prevalencia de alrededor del 10% en mayores de 60 años<sup>3</sup>.

Los tratamientos antidepressivos actuales conducen a una significativa mejoría de los síntomas, aunque aproximadamente el 50% de los pacientes tratados no responden a él o lo hacen parcialmente.<sup>4,5</sup>

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 ayudara a su prevención y/o tratamiento.

Evidencias obtenidas de estudios observacionales apuntan a que bajos niveles de folatos y vit B<sub>12</sub> y altos niveles de homocisteína serían factores de riesgo asociados a la aparición de síntomas depresivos o depresión. Más aún, varias observaciones clínicas señalan que el déficit de vit B<sub>12</sub> causa un síndrome neuropsiquiátrico<sup>6</sup> que incluye síntomas cognitivos y depresivos<sup>7</sup>.

Sabemos que el déficit de vit B<sub>12</sub> es común en la población general siendo su prevalencia, de acuerdo a datos recientes, de aproximadamente un 6%. Bioquímicamente vit B<sub>12</sub>, junto a vit B<sub>6</sub> y folatos, participa en el metabolismo de homocisteína, S-adenosil-metionina, y metionina, siendo estos dos últimos compuestos críticos para la síntesis de neurotransmisores y, aunque no se conoce el mecanismo exacto, el déficit de vit B<sub>12</sub>, junto a vit B<sub>6</sub> y folatos, conduciría a elevada homocisteinemia, la cual, como ya hemos comentado, se ha asociado con depresión<sup>8,9</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento de la homocisteinemia incrementa el riesgo de padecer depresión o síntomas depresivos<sup>10,11</sup>, y que posiblemente ello se debería a su asociación con alto riesgo de eventos cardiovasculares en general,<sup>12</sup> e ictus en particular<sup>13</sup>.

Finalmente, y puesto que aproximadamente cerca del 15% de todos los casos de depresión pueden evitarse disminuyendo la homocisteinemia<sup>14</sup> mediante el empleo de suplementos vitamínicos, el objetivo del presente trabajo ha consistido en calcular la prevalencia de déficit de vit B<sub>12</sub> en pacientes con sintomatología depresiva en nuestra consulta psiquiátrica.

### 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 % (38), Trastorno ansioso-depresivo, F41, 48% (52) y otros 17% (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 ac valproico 8%) y 20% pacientes sin tratamiento farmacológico.

Se analizó en muestra de sangre: vit B<sub>12</sub>, ac fólico, urea, TSH, T4 libre, ferritina y parámetros metabólicos y hematológicos de rutina.

Con los datos de vit B<sub>12</sub> y de acuerdo a Selhub J<sup>8</sup>, se estableció como niveles óptimos de vit B<sub>12</sub> aquellos por encima de 200 pg/L, correspondientes a unos niveles de homocisteína inferiores a 10 μMol/L.

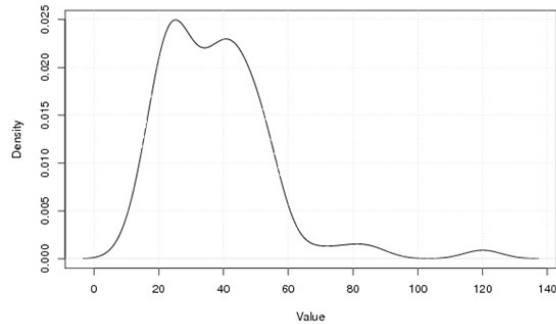
El estudio estadístico para identificar subpoblaciones fue llevado a cabo mediante el test de Kernel (análisis de densidad de Kernel para una función Gaussiana) y el análisis de significación estadística mediante la prueba “t” de Student

### RESULTADOS

Vit B<sub>12</sub> 428.5±213.4 pg/ml, ac fólico 7.5±3.5 ng/ml, urea 37.6±1.2 mg/dL, TSH 2.6±2 μUI/mL, FT4 1.1±0.3 ng/dL, ferritina 109.3±96.7 ng/ml.

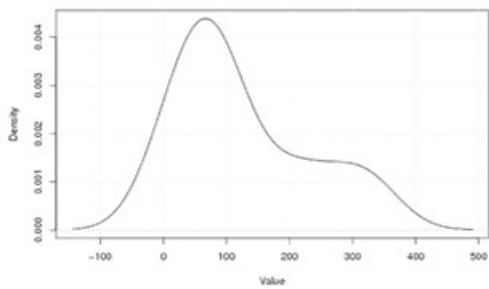
El 8 % de los pacientes tenían valores de vit B<sub>12</sub> < 200 pg/ml y por tanto, de acuerdo a los datos de Selhub J<sup>8</sup>, homocisteína > 10 μMol/L.

Realizado el test de Kernel a los valores de vit B<sub>12</sub>, obtuvimos dos poblaciones, la 1ª, 32% pacientes, con valor medio de vit B<sub>12</sub> de 245.0±121.9 y elevado riesgo asociado de tener homocisteinemia>10, una 2ª, 55% pacientes, con valor medio de vit B<sub>12</sub> de 421.2±209.5 y, finalmente, el otro 13% restante presentaba valores > 630 pg/ml (p<0.001).

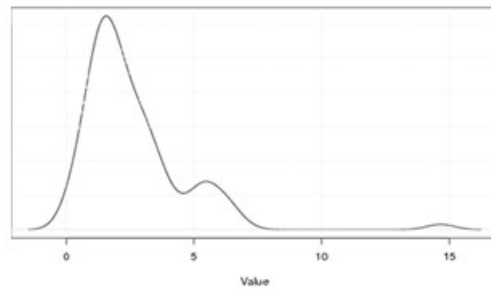


**Figural:** Análisis de densidad de Kernel para función Gaussiana.  
Eje Y: Densidad para cada valor de Vitamina B12, Eje X: Vitamina B12

Paralelamente, 15% de los pacientes presentaron valores de ferritina >200 ng/ml y, después de la aplicación del test de Kernel, obtuvimos dos subpoblaciones con valores medios de ferritina de 75 y 302 ng/ml, respectivamente, **Figura 2**; finalmente otro 10% pacientes presentaron valores de TSH > 42.6±2 µUI/mL obteniendo, después de la aplicación del test de Kernel, dos subpoblaciones con valores medios de TSH de 1.25 y 5.8 µUI/mL, respectivamente, **Figura 3**. Por tanto, para ambos parámetros, ferritina y TSH, las curvas poblacionales obtenidas, después de aplicado el test de Kernel, 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

Estudios previos sugerían que la deficiencia de vit B12 puede presentarse hasta en un 10% de los pacientes con depresión severa, en nuestro caso fue del 8%, casi coincidente con los datos bibliográficos previos. Las manifestaciones psiquiátricas de déficit leve o severo de vit B12 incluye depresión, manía psicosis y demencia, entre otros<sup>15</sup>.

La literatura científica sugiere que la depresión es la afectación psiquiátrica mas común en sujetos con déficit de vit B12, y que los síntomas son similares a los de una alteración funcional, dificultándonos la sospecha de la existencia de una enfermedad subyacente. Además los cambios mentales y/o psicológicos preceden a los signos hematológicos durante meses o años.

En esta serie de casos, y en aquellos en tratamiento con antidepresivos, los síntomas de depresión y deterioro cognitivo mejoran con la suplementación de vit B12 incluso sin cambiar el tratamiento antidepresivo concomitante anterior a la suplementación de vit B12<sup>16</sup>.

Los resultados, finalmente, sugieren que los beneficios clínicos de la suplementación con vit B12 y otras, pueden llegar a ser apreciables solo después de su uso prolongado durante años más que durante semanas o, alternativamente que la disminución de la homocisteinemia debida únicamente a los suplementos de vit B12 pueden ser insuficientes para cambiar el resultado final en los pacientes. Por lo tanto, y debido a la existencia de correlación inversa entre niveles de homocisteína y vit B<sub>12</sub>, este subgrupo de pacientes con déficit de vit B12 podrían beneficiarse del tratamiento con suplementos de vit B<sub>12</sub> y ayudar a su recuperación, recomendándose la medida del nivel de vit B<sub>12</sub> en suero en todos los pacientes con sintomatología depresiva resistente al tratamiento o con factores de riesgo para avitaminosis.

## CONCLUSIONES

Hasta el 8% de los pacientes con sintomatología depresiva en nuestra consulta de psiquiatría, tenían niveles plasmáticos de vit B<sub>12</sub> < 200 ng/ml y, por extensión, homocisteína > 10 µMol/L. La determinación de vit B<sub>12</sub> en plasma nos sirve para identificar aquella subpoblación de pacientes con síntomas depresivos subsidiaria de recibir suplementos de vit B<sub>12</sub>.

1. Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The burden of disease and injury in Australia. *Bull World Health Organ.* 2001;79:1076–1084.
2. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet.* 2007;370:859–877.
3. Pirkis J, Pfaff J, Williamson M, Tyson O, Stocks N, Goldney R, et al. The community prevalence of depression in older Australians. *J Affect Disord.* 2009;115:54–61.
4. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:1660–1668.
5. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:47–53.
6. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:657–78.
7. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1720–8.
8. Selhub J. The Many Facets of Hyperhomocysteinemia: Studies from the Framingham Cohorts. *J. Nutr.* 2006; 136:1726S–1730S.
9. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, and Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(2): 330–335.
10. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1286–1294.
11. Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, Araya R, Timpson N, Day IN, et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11:352–360.
12. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ.* 2006;333:1114–1117.
13. Hankey GJ. Is homocysteine a causal and treatable risk factor for stroke. *Lancet Neurol.* 2007;6:751–752.
14. Almeida OP, Flicker L, Norman P, Hankey GJ, Vasikaran S, van Bockxmeer FM, et al. Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:506–513.
15. Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *Encephale.* 2003; 29(6):560-5.
16. Kate N, Grover S and Agarwal M. Does B12 Deficiency Lead to Lack of Treatment Response to Conventional Antidepressants?. *Transl Psychiatry.* 2012 August; 2(8): e151.