

El rol de los suplementos vitamínicos en pacientes con depresión

The role of vitamin supplements in patients with depression

Pedro Pisula^a, Camila Pulimens^a, Valeria Vietto^{b,c}

Resumen

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por la existencia de un sentimiento de tristeza lo suficientemente intenso como para interferir en el desarrollo de las actividades habituales. A partir de un caso clínico real, en el que una paciente con depresión solicita a su médico de cabecera sumar un suplemento de vitaminas a su plan terapéutico, revisamos la evidencia disponible sobre el uso de estos micronutrientes para el tratamiento de la depresión, y encontramos que no existen pruebas robustas que avalen la suplementación vitamínica en pacientes con este problema de salud.

Abstract

Depression is a mood disorder characterised by the existence of a feeling of sadness intense enough to interfere with the performance of normal activities. Based on a real clinical case, in which a patient with depression asked her family doctor to add a vitamin supplement to her therapeutic plan, we reviewed the available evidence on the use of these micronutrients for the treatment of depression and found that there is no robust evidence to support vitamin supplementation in patients with this health problem.

Palabras clave: Depresión, Vitaminas. Keywords: Depression, Vitamins.

Pisula P, Pulimens C, Vietto V. El rol de los suplementos vitamínicos en pacientes con depresión. Evid Actual Pract Ambul. 2022;25(1):e002065. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V25I2.7003>.

Escenario clínico

Una mujer de 85 años, con diagnóstico de depresión hace seis meses, refiere en su control de salud desesperanza, angustia y adinamia que se acentuaron tras un conflicto familiar reciente. Se encuentra en tratamiento con sertralina desde el diagnóstico, en dosis de 100 mg/día. Esta medicación fue prescrita y está siendo controlada por su médico. La paciente consulta sobre los beneficios terapéuticos de los suplementos vitamínicos, en búsqueda de una alternativa para mejorar sus síntomas. El médico decide prescribir un suplemento vitamínico por el efecto simbólico que la paciente le ha asignado a este tratamiento complementario, sin discontinuar la indicación del inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS).

Pregunta que generó el caso

¿Se ha documentado mejoría en el estado de ánimo tras la administración de suplementos vitamínicos en comparación con placebo o añadidas al tratamiento estándar en pacientes adultos con depresión?

Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda de datos en PubMed en enero de 2022. Utilizando la combinación de términos ((vitamin[Title/Abstract]) AND (treatment[Title/Abstract])) AND (depression[Title/Abstract]) obtuvimos un total de 686 resultados. Aplicando el filtro de revisión sistemática (RS), la cantidad de registros se redujo a 26 resultados, de los cuales seleccionamos siete RS que evaluaron la suplementación con vitaminas en la población de interés para nuestra pregunta¹⁻⁸. Búsquedas complementarias en Epistemonikos y en la Biblioteca Cochrane, aplicando filtros para RS, nos permitieron localizar cinco revisiones adicionales^{3,9-12}. Tras la recuperación y lectura de los textos, desestimamos de esta síntesis las revisiones que se enfocaron exclusivamente en pacientes sin diagnóstico de depresión⁸ y aquellas

que sintetizaban evidencia proveniente de estudios observacionales⁵⁻⁷.

Algunas consideraciones sobre la depresión

El término depresión puede tener distintas acepciones. Puede usarse para referirse a un estado de ánimo caracterizado por sentimientos de tristeza, angustia, desesperación, vacío, desánimo o desesperanza, ausencia de sentimientos, o tendencia al llanto. El estado de ánimo deprimido puede ser una respuesta normal y adaptativa a la pérdida, la decepción o el fracaso percibido. Además, puede ser un síntoma de un síndrome psicopatológico (como la depresión mayor, menor o la distimia) u otro trastorno mental (como la enfermedad bipolar, la esquizofrenia, la enfermedad depresiva por abuso de sustancias, etc.)¹³. En este artículo nos referiremos como depresión a la enfermedad caracterizada por un estado de ánimo deprimido (tristeza, irritabilidad, sensación de vacío) y/o una disminución del interés o el placer por todas o casi todas las actividades con las que normalmente se disfruta, la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos dos semanas¹⁴.

La primera línea de tratamiento farmacológico de la depresión está constituida por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, la paroxetina, la sertralina, el citalopram y el escitalopram^{15,16}. Los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (antidepresivos duales) como la venlafaxina, la desvenlafaxina y la duloxetina, también están recomendados por encima de otras alternativas terapéuticas farmacológicas y como primera opción de tratamiento junto con la terapia cognitivo-conductual (TCC) (recomendación fuerte, con moderada calidad de evidencia)¹⁷. Estas drogas tienen un buen perfil de seguridad y tolerabilidad; sin embargo, hay que tener en cuenta las posibles repercusiones en cada paciente en cuanto a sus eventos adversos al momento de su prescripción¹⁵. La guía

^a Carrera de Medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano. pedro.pisula@hospitalitaliano.org.ar, camila.pulimens@hospitalitaliano.org.ar

^b Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

^c Departamento de Educación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar



de práctica clínica del Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y el Cuidado del Reino Unido (NICE, por sus iniciales en inglés) incluso recomienda comenzar con la intervenciones de baja intensidad basadas en la TCC en personas con síntomas de depresión leve a moderada, reservando el tratamiento farmacológico combinado o no con la psicoterapia cuando los síntomas son de larga data, cuando persisten a pesar de intervenciones previas o cuando existen antecedentes de depresión moderada o severa¹⁶. En caso de optar por otras drogas, debe tenerse en cuenta que la necesidad de suspender el tratamiento (y por lo tanto, de incrementar las dosis) de manera gradual es mayor con los antidepresivos duales y con los antidepresivos tricíclicos (ATC). Existen además precauciones específicas de ciertas drogas, como la posibilidad de arritmias con dosis altas de venlafaxina y duloxetine, y de hipotensión postural y arritmias con los ATC. Por otro lado, los inhibidores de la monoaminoxidasa solo deben ser indicados por especialistas en salud mental¹⁶.

Una RS documentó que el tratamiento combinado de benzodiazepinas más antidepresivos fue más efectivo que los antidepresivos solos para las fases iniciales de la depresión (las primeras cuatro semanas) pero no hubo diferencias entre los tratamientos en los puntos temporales posteriores en cuanto a la severidad y la remisión de los síntomas¹⁸. En la actualidad, se pueden indicar en forma concomitante, durante no más de dos semanas, para prevenir la dependencia, si aparecen ansiedad, agitación o insomnio como efectos adversos de la medicación al principio del tratamiento¹⁶.

Las recomendaciones basadas en la evidencia afirman que estas decisiones terapéuticas deben realizarse luego de discutir los efectos del tratamiento, los efectos adversos, los costos, la accesibilidad a los mismos y las preferencias de los pacientes^{16,17}.

¿Por qué las vitaminas podrían tener un efecto en el estado de ánimo?

Las vitaminas desempeñan un rol esencial y estrechamente interrelacionado con el funcionamiento celular, dado que actúan como coenzimas en una amplia gama de reacciones enzimáticas catabólicas y anabólicas. Sus efectos tienen incidencia sobre la función cerebral, incluyendo la producción de energía, la síntesis y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN), la metilación genómica y no genómica y la síntesis de numerosos neuroquímicos y moléculas de señalización. Es por esta razón que la ingesta alimentaria y el estado nutricional de las personas son factores importantes que afectan a la salud mental y al potencial desarrollo de trastornos psiquiátricos.

La vitamina B interviene en el metabolismo energético en forma de cofactores: la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la flavina adenina dinucleótido (FAD). De forma dependiente e independiente de NAD y FAD, las vitaminas B, especialmente la niacina, el folato, la vitamina B6 y la vitamina B12, afectarían a la salud mental¹⁹. Esta idea nace de una hipótesis según la cual el exceso de homocisteína provoca el desarrollo de síntomas psiquiátricos. En particular, el folato, la vitamina B6 y la vitamina B12 intervienen en el metabolismo de la homocisteína, y se han observado niveles bajos de vitaminas del grupo B y altos niveles de homocisteína en sujetos con depresión^{20,21}. Los mecanismos sugeridos en cuanto la acción de la homocisteína sobre la función cerebral son las alteraciones de la vasculatura cerebral y los neurotransmisores, y el aumento de la neurotoxicidad y el estrés oxidativo²². Además, se ha evidenciado que la alteración de los niveles de vitamina B12 también se asocia con afecciones inflamatorias que dan lugar a trastornos psiquiátricos, incluidos los trastornos depresivos²³.

El cerebro es vulnerable al estrés oxidativo por la abundancia de lípidos en la membrana neuronal y por su elevada actividad

metabólica. Para mantener su integridad estructural y sus funciones es necesario que exista un estrecho equilibrio entre el estrés oxidativo y el sistema antioxidante. Las vitaminas A, C y E son los principales antioxidantes no enzimáticos de los alimentos, y hay pruebas de que estas vitaminas antioxidantes protegen contra el deterioro cognitivo y los trastornos mentales, incluidos los trastornos de ansiedad y la depresión²⁴. Por tanto, sería probable que los desequilibrios nutricionales pueden afectar al estado de ánimo y a las funciones neurológicas.

Por último, la vitamina D forma parte de una serie de procesos cerebrales, como la neuroinmunomodulación, la neuroplasticidad, la neuroprotección y el desarrollo del cerebro, lo que sugiere su posible relación con los trastornos mentales²⁵. A su vez, se ha documentado que la deficiencia de vitamina D está asociada a la presencia de síntomas depresivos y a la reducción del funcionamiento cognitivo²⁶. Se ha observado que los receptores de vitamina D se sitúan en el sistema nervioso central, en especial en áreas vinculadas con el estado de ánimo (como el hipotálamo, el córtex prefrontal, el hipocampo, el tálamo y la sustancia negra) y que los polimorfismos del gen que codifica este receptor podrían estar asociados con los trastornos mentales²⁷.

A pesar de la plausibilidad biológica de un potencial rol terapéutico de los suplementos vitamínicos en personas con alteraciones de su estado anímico, éstos no están contemplados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En este artículo analizaremos el efecto de la terapéutica con suplementos vitamínicos sobre la depresión como un síndrome psicopatológico o trastorno del estado del ánimo, no asociado a otra enfermedad mental.

Resumen de la evidencia

La mayoría de las revisiones identificadas buscaron sintetizar la evidencia sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D^{3,9-11} o con vitaminas del grupo B^{1,2,12} versus placebo o antidepresivos, mientras que una revisión tuvo como objetivo evaluar el uso de combinaciones de amplio espectro de micronutrientes²⁸ para el tratamiento de esta condición.

A continuación resumimos las características principales de los artículos seleccionados para responder a nuestra pregunta, mientras que en la Tabla 1 presentamos en forma comparativa el efecto estimado de los agentes evaluados para la reducción de los síntomas de depresión y las limitaciones más importantes de cada revisión.

Evidencia sobre la suplementación con vitaminas del grupo B

Tres RS tuvieron como objetivo principal sintetizar los efectos de las vitaminas de este grupo para el tratamiento de la depresión.

Taylor MJ, et al. Folate for depressive disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(2):CD003390.

Esta RS¹² se propuso determinar la efectividad, los efectos adversos y la aceptabilidad de los folatos en el tratamiento de la depresión. Los autores aplicaron la estrategia de búsqueda en los registros de ensayos controlados de Cochrane (CENTRAL) y del grupo Cochrane dedicado a la depresión, la ansiedad y las neurosis, que recupera registros de EMBASE, MEDLINE, LILACS, CINAHL, PSYINDEX y PsycLIT. Además, revisaron las listas de referencias de artículos científicos y libros de texto relevantes, y contactaron a expertos y a compañías farmacéuticas para detectar investigaciones no publicadas.

Consideraron elegibles a los ECA que compararon tratamiento con ácido fólico o 5'-metiltetrahidrofolico con otra alternativa, como algún antidepresivo o placebo, en pacientes con diagnóstico de enfermedad depresiva, establecido de acuerdo a criterios específicos. Dos revisores independientes extrajeron los datos.

La RS incluyó tres ECA con 247 participantes. Dos ECA con 151 participantes evaluaron el uso del folato en adición a otro tratamiento, y encontraron que este suplemento administrado de forma adicional al tratamiento habitual mejoró los puntajes de la escala de Hamilton de depresión (ver Tabla 1). Por otro lado, más pacientes tratados con folatos redujeron su puntaje a menos del 50 % luego de 10 semanas de seguimiento (riesgo relativo [RR] 0,47; IC 95 % 0,24 a 0,92). El número necesario a tratar (NNT) con folato para que una persona adicional experimente una reducción del 50 % del puntaje en esta escala fue 5 (IC 95 % 4 a 33). Los estudios no mostraron evidencia de problemas con la aceptabilidad o los efectos adversos del folato.

Los autores concluyeron que la evidencia disponible sugiere que el folato podría tener un rol potencial como suplemento de otro tratamiento para la depresión, aunque no queda claro si esto es así en personas con niveles normales de folato y/o en aquellas con deficiencia de esta vitamina.

Almeida OP, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(5):727-37.

El objetivo de esta RS^{1,2} fue clarificar si, en comparación con placebo, el tratamiento con folato, vitamina B6 y/o vitamina B12 reduce los puntajes en las escalas de depresión, incrementa la remisión y previene el desarrollo de síntomas de depresión en personas con riesgo de esta condición.

Sus autores realizaron búsquedas limitadas a ECA en las bases de datos electrónicas PubMed, PsychInfo, Embase y Cochrane hasta junio de 2014, que fueron complementadas con búsquedas manuales. Dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad y el riesgo de sesgo de todos los informes recuperados, y extrajeron los datos, que fueron analizados utilizando el programa Review Manager 5.

Los autores identificaron 269 manuscritos, de los cuales 53 eran ECA y 11 cumplían criterios para la revisión. Observaron que el uso a corto plazo de vitaminas (días a pocas semanas) no contribuyó a mejorar los síntomas depresivos en adultos con depresión mayor tratados con antidepresivos (ver Tabla 1), pero el uso más prolongado (varias semanas a años) podría disminuir el riesgo de recaídas (razón de probabilidades 0,33; IC 95 % 0,12 a 0,94) y el inicio de síntomas clínicamente significativos en personas con riesgo de depresión (dos estudios; RR 0,65; IC 95 % 0,43 a 0,98). Como conclusiones, los autores sostuvieron que el tratamiento con folatos y vitamina B12 no mejoraría la severidad de los síntomas en un periodo corto de tiempo, pero podría ser útil en el manejo a largo plazo de poblaciones especiales. Sin embargo, resaltaron que el número de ensayos fue pequeño y la heterogeneidad entre los estudios, elevada.

Evidencia sobre suplementación con vitamina D

Cinco RS tuvieron como objetivo principal sintetizar los efectos de la suplementación con vitamina D para el tratamiento de la depresión.

Li G, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):757-67

Esta revisión¹⁰, cuyo objetivo fue resumir la evidencia proveniente de ECA que compararan la suplementación con vitamina D oral versus placebo para la depresión, incluyó ensayos realizados en pacientes adultos con síntomas o con diagnóstico establecido de depresión, pero también personas consideradas en riesgo de desarrollar esta condición. Sus autores realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas, dos actas de congresos y literatura gris, y contactaron a los autores de los estudios incluidos. Dos revisores independientes extrajeron los datos. Los investigadores

realizaron meta-análisis clásicos y bayesianos de efectos aleatorios para establecer medidas sumarias (RR, razón de probabilidades y/o diferencia de medias estandarizada [DME], según el desenlace). Para evaluar la calidad de la evidencia utilizaron la metodología GRADE.

La revisión identificó seis ECA con 1.203 participantes (72 % mujeres); cinco estudios involucraron pacientes en riesgo de desarrollar depresión y solo un ensayo reclutó 71 pacientes con depresión. Los resultados del meta-análisis clásico no mostraron efecto significativo de la suplementación con vitamina D en los puntajes de depresión posintervención (ver Tabla 1). Aunque la confianza en la evidencia es baja, no se encontraron diferencias significativas en los análisis de subgrupos, de sensibilidad o al aplicar técnicas de análisis bayesiano. Los autores concluyeron que la evidencia para apoyar la eficacia de la suplementación con vitamina D para los síntomas depresivos es insuficiente, y se necesitan más ECA en pacientes con diagnóstico de depresión.

Shaffer JA, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2014;76(3):190-6

Esta RS⁹ tuvo como objetivo sintetizar los efectos de la suplementación con vitamina D sobre los síntomas depresivos en ECA. La búsqueda incluyó las bases de datos MEDLINE, CINAHL, AMED, PsycINFO, Scopus, la Biblioteca Cochrane y las listas de referencias de los reportes incluidos hasta mayo de 2013. Dos revisores independientes identificaron y extrajeron los datos de los ECA que compararon los efectos de la suplementación con vitamina D sobre los síntomas depresivos con alguna condición considerada como control. Dos revisores adicionales evaluaron la calidad de los estudios empleando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.

Los autores incluyeron siete ECA con 3.191 participantes. La suplementación con Vitamina D no tuvo un efecto global sobre los síntomas depresivos (DME 0,14; IC 95 % -0,33 a 0,05). Los análisis de subgrupo mostraron que la suplementación con Vitamina D en participantes con síntomas depresivos clínicamente significativos o con diagnóstico de depresión tuvo un efecto moderado, estadísticamente significativo (dos estudios: DME, -0,60; IC 95 % -1,19 a -0,01, ver Tabla 1), pero un efecto pequeño, no significativo en aquellos participantes sin depresión clínica (cinco estudios: DME -0,04; IC 95 % -0,20 a 0,12). La mayoría de los ECA tenían riesgo de sesgo alto o incierto, y los estudios fueron variables en la cantidad, frecuencia, duración y modo de administración de la suplementación con vitamina D. Como conclusiones, los autores sostuvieron que esta intervención podría reducir los síntomas en pacientes con depresión clínicamente relevante, aunque se necesitan más investigaciones de alta calidad.

Gowda U, et al. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2015;31(3):421-9

El objetivo de esta RS³ fue estimar el efecto medio ponderado de la suplementación con vitamina D para la reducción de los síntomas depresivos en individuos de 18 años o más, diagnosticados con depresión o síntomas depresivos por el DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) o alguna otra lista de cotejo para esta condición. Los autores realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, psych INFO, CINAHL plus y la Biblioteca Cochrane, hasta mayo de 2014, sin restricciones por idioma de publicación. El meta-análisis incluyó nueve ECA con 4.923 participantes, y no encontró una reducción significativa de la depresión luego de la suplementación con vitamina D (ver Tabla 1). Sin embargo, la mayoría de los estudios estaban enfocados en pacientes con niveles bajos de depresión y niveles séricos adecuados de vitamina D al inicio, y los estudios incluidos usaron

diferentes dosis y un grado variable de duración de la intervención, por lo que los autores concluyen que aún es necesario contar con estudios que examinen el efecto de la suplementación en

individuos que estén deprimidos y con niveles séricos bajos de vitamina D.

Tabla 1. Eficacia de los suplementos vitamínicos para el alivio de los síntomas depresivos y la reducción de recaídas en las revisiones sistemáticas identificadas, con sus principales limitaciones metodológicas. Notas: DM: diferencia media; DME: diferencia media estandarizada; ECCA: ensayo clínico aleatorizado y controlado; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio o razón de probabilidades

Revisión sistemática, Autor (Año)	Micronutrientes evaluados	Participantes (estudios)	Síntomas de depresión, DME (IC 95 %)	Limitaciones de la evidencia
Taylor (2003) ¹²	Folato	151 (2 ECCA)	-2,65 (-4,93 a -0,38) (DM en escala Hamilton)	Escasa valoración del riesgo de sesgo de los estudios (incierto o no evaluado)
Almeida (2015) ^{1,2}	Vitaminas del complejo B (folatos, B6 y B12)	2.204 (11 ECCA)	-0,12 (-0,45 a 0,22) (corto plazo)	Alta heterogeneidad clínica y estadística, uso de estrategias de síntesis no ajustadas, incluyendo imputación de datos, que pudo llevar a una sobreestimación de los efectos.
Li (2014) ¹⁰	Vitamina D oral	De 1.203 incluidos, 71 tenían depresión (6 ECCA)	-0,14 (-0,41 a 0,13)	Riesgo de sesgo de selección incierto, análisis por intención de tratar no claro, evidencia indirecta.
Shaffer (2014) ⁹	Vitamina D	3.191 (7 ECCA)	-0,60 (-1,19 a -0,01) (2 ensayos, análisis de subgrupo en pacientes con diagnóstico de depresión)	Baja confianza por riesgo de sesgo e inconsistencia. 5/7 estudios excluían a pacientes con depresión al inicio
Gowda (2015) ³	Vitamin D	4.923 (9 ECCA)	0,28 (-0,14 a 0,69)	Alto o incierto riesgo de sesgo en los estudios incluidos, elevada heterogeneidad
Vellekkatt (2019) ¹¹	Vitamin D oral o parenteral	948 (4 ECCA)	-0,58 (-0,45 a -0,72)	Heterogeneidad clínica y metodológica, riesgo de sesgo de desempeño y de publicación
Lázaro Tomé (2021) ⁴	Vitamina D	1.393 (10 ECA)	-0,91 (-2,02 a - 0,19)	Heterogeneidad clínica y metodológica, riesgo de sesgo de desempeño, de pérdida de pacientes y de publicación

Vellekkatt F, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Postgrad Med. 2019;65(2):74-80

Esta RS¹¹ tuvo el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los puntajes de depresión de individuos con diagnóstico de depresión mayor. Sus autores realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas para detectar ECA publicados en idioma inglés, en revistas con revisión de pares, hasta agosto de 2017. Utilizaron como medida de desenlace el puntaje de depresión, calculando la DME mediante la prueba de Cohen, y la heterogeneidad mediante el cálculo de I², con modelos de efectos fijos y aleatorios. Para la valoración crítica de los estudios incluidos usaron la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ECA.

Los revisores incluyeron cuatro ECA con 948 participantes. En tres de los estudios, el grupo intervención recibió suplementación con vitamina D oral, mientras que en el restante, ésta se administró en forma parenteral. El efecto medio combinado fue favorable a la intervención (ver Tabla 1), por lo que los autores concluyeron

que la suplementación con vitamina D impactó favorablemente en los puntajes de depresión, aunque advierten que se basaron en un número limitado de ensayos y con algunas limitaciones metodológicas.

Lázaro Tomé A, et al. Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. Actas Esp Psiquiatr. 2021 Jan;49(1):12-23

Esta RS⁴ tuvo como objetivo revisar si la administración de la vitamina D es eficaz en el tratamiento de la depresión en adultos frente a placebo. Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos (PubMed, Embase, Web of Science-Science Citation Index y Scopus) de ECA para valorar la eficacia de la vitamina D en adultos con depresión frente a placebo, desde 2013 hasta septiembre de 2019. La medida de resultado utilizada para el cálculo del tamaño del efecto fue la puntuación de los síntomas depresivos.

La revisión incluyó un total de diez ECA con 1.393 participantes. El resultado del meta-análisis indicó que la administración

oral de vitamina D no obtuvo un efecto significativo en la disminución de las puntuaciones de depresión posintervención (ver Tabla 1), por lo que sus autores concluyeron que no hubo un efecto terapéutico significativo en la administración de la vitamina D en la depresión.

Evidencia sobre otros suplementos vitamínicos

Una revisión tuvo como objetivo evaluar el rol de combinaciones de micronutrientes en los pacientes con depresión²⁸.

Blampied M, et al. Broad spectrum micronutrient formulas for the treatment of symptoms of depression, stress, and/or anxiety: a systematic review. Expert Rev Neurother. 2020;20(4):351-371

Esta revisión²⁸ incluyó ECA doble-ciego que evaluaron fórmulas de micronutrientes combinados, que contenían al menos cuatro vitaminas y/o minerales para el tratamiento de síntomas de ansiedad, estrés o depresión en adultos que no recibían de manera concomitante medicación para problemas psiquiátricos. Los autores replicaron la metodología empleada en una RS de mayor espectro publicada en 2013, y cuyo protocolo se encuentra registrado en PROSPERO. La búsqueda fue realizada en SCOPUS, MEDLINE, PubMed, PsycINFO, PsycARTICLES y la Biblioteca Cochrane hasta enero de 2019.

Solo dos de los 23 ECA incluidos en la revisión incluyeron participantes con diagnóstico de depresión mayor. Uno de los estudios evaluó el uso del suplemento dietario EnLyte® y el otro, Max Stress B®, ninguno de los cuales se encuentra aprobado por la FDA. El primero encontró mejoras en los síntomas depresivos de los participantes, quienes además de diagnóstico de depresión mayor, tenían un déficit demostrado de su habilidad para metabolizar las vitaminas del complejo B debido a un polimorfismo genético, mientras que en el segundo se observaron mejorías generales en los primeros 60 días de la suplementación, pero no específicamente de los síntomas depresivos. Los autores de la revisión concluyeron que son necesarios más estudios para poder generalizar alguna recomendación acerca del uso de este tipo de fórmulas combinadas de micronutrientes en pacientes con depresión.

Discusión y recomendaciones

Los resultados de la RS que evaluó el uso folatos adicionado a la medicación habitual para la depresión (p.ej., fluoxetina) indicaron que esta co-intervención podría mejorar la severidad los síntomas¹², con una medida de efecto imprecisa y una relevancia clínica cuestionable. Otras revisiones de publicación más reciente que evaluaron específicamente las estrategias de optimización de la respuesta a los antidepresivos mediante la adición de agentes nutracéuticos, ya sea sumados a un régimen previo de medicación antidepresiva (modo denominado aumento de tratamiento) o iniciados en forma simultánea con el antidepresivo (modo denominado aceleración del tratamiento), no confirmaron ese potencial efecto beneficioso, informando valores del estadístico g de Hedges de 0,49 (IC 95 % -0,31 a 1,29)⁶ y DME -0,26 (IC 95 % -0,67 a 0,15)⁵. Por otro lado, para la vitamina B6 la evidencia disponible también fue de baja calidad y elevada inconsistencia, por lo que los autores no pudieron realizar una síntesis cuantitativa⁷, mientras que para las vitaminas del complejo B analizadas en forma conjunta^{1,2} se observó un potencial efecto beneficioso en la prevención de recaídas con el uso prolongado, de muy baja confianza por imprecisión, inconsistencia y riesgo de sesgo.

En los años más recientes pareció haber mayor interés en investigar el rol de la Vitamina D, para la que encontramos cinco RS de ensayos clínicos, con resultados controvertidos: dos de ellas encontraron un pequeño efecto beneficioso^{4,9,11}, mientras que dos no encontraron diferencias en los síntomas depresivos

luego de la suplementación^{3,10}. Sin embargo, los resultados informados son inconsistentes, imprecisos, con alto riesgo de sesgo y obtenidos a partir de estudios que incluyeron participantes con diagnóstico de depresión o sin este (algunos de los estudios primarios excluían a los pacientes con síntomas severos o diagnóstico de depresión¹⁰, otros incluyeron a pacientes con enfermedad bipolar⁴), por lo que el cuerpo de evidencia es de muy baja confianza.

Una variedad de otros micronutrientes fueron evaluados con este fin (triptofano, SAME, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, zinc, inositol, vitamina C, combinaciones de aminoácidos). Sin embargo, en la mayoría de los casos se encontraban estudios aislados, poco comparables o con resultados inconsistentes, por lo que este cuerpo de evidencia es inconcluyente y de baja confianza^{5,6}. Mientras que para los ácidos grasos poli-insaturados omega-3 algunos autores sugieren un pequeño efecto beneficioso (g de Hedges 0,61; IC 95 % 0,15 a 1,06⁶ y DME -0,48; IC 95 % -0,84 a -0,11⁵), una revisión sistemática Cochrane de rigurosa calidad, recientemente actualizada, documentó que aún habiendo un potencial beneficio (DME -0,40; IC 95 % -0,64 a -0,16, evidencia de baja confianza), este tendría una relevancia clínica poco probable. Una DME de 0,40 representa una diferencia entre los grupos en las puntuaciones de la escala de Hamilton de aproximadamente 2,5 puntos (IC 95 % 1,0 a 4,0), siendo la diferencia mínima clínicamente relevante de 3,0 puntos²⁹.

Además de los problemas metodológicos mencionados y la importante variabilidad clínica que limitó la comparabilidad de los estudios y, por lo tanto, la determinación de una medida sumaria confiable para los efectos de los distintos suplementos evaluados, se constató una dificultad para valorar la posible influencia de los niveles de vitaminas previos a la suplementación de los participantes de los ensayos, lo que impide establecer si algún subgrupo de pacientes podría tener más chances de beneficiarse de alguna de estas intervenciones.

En Argentina, se ha observado una tendencia creciente en el consumo de vitaminas y suplementos alimenticios en los últimos años, principalmente a causa de fuertes campañas publicitarias realizadas por las marcas más conocidas durante 2012³⁰. Desafortunadamente, no encontramos estudios que evaluaran complejos polivitamínicos disponibles en este país.

Los alimentos contienen vitaminas, minerales, fibras dietéticas y otras sustancias beneficiosas para la salud. La guía alimentaria para la población argentina acordó un total de 700 g diarios de frutas y vegetales tomando como referencia las recomendaciones de las Guías Alimentarias de la Población Argentina, Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)³¹. Esta cantidad contempla los requerimientos nutricionales de una dieta balanceada para un desarrollo saludable. Sin embargo, aunque pocas, existen indicaciones para la suplementación vitamínica que debe ser individualizada, considerando el estado nutricional de cada paciente. Por ejemplo, es indicación en quienes presenten con carencias nutricionales debido al seguimiento de dietas monótonas e insuficientes, pacientes con patologías digestivas que dificulten la absorción de nutrientes, con enfermedades oncológicas, personas gestantes, en lactancia o quienes practican ejercicio intenso³². No obstante, vale destacar que ningún preparado vitamínico puede reemplazar una adecuada dieta balanceada. Por otro lado, no debemos asumir que los suplementos vitamínicos o de micronutrientes no tienen el potencial de causar daños; aun cuando los suplementos en las dosis evaluadas fueron bien tolerados, y los eventos adversos más frecuentes fueron los síntomas gastrointestinales (p. ej. constipación, malestar gástrico, diarrea)^{6,12}. Aunque el exceso de nutrientes puede ser excretado por el organismo, su acumulación puede representar riesgos graves para la

salud, en especial con el hierro -presente en la mayoría de los multivitamínicos de venta libre- y las vitaminas liposolubles (A, D, E, K)³³. Por este motivo, existen reglamentaciones que definen las cantidades mínimas y máximas de nutrientes que pueden contener los suplementos dietarios, como el Código Alimentario Argentino, que fue actualizado a fines de 2020³⁴.

En segundo lugar, existe la posibilidad de que tenga lugar una interacción entre los suplementos vitamínicos y los medicamentos que el paciente se encuentre tomando, en virtud de la cual puedan producirse una pérdida de efecto del fármaco (p. ej., el ácido fólico puede reducir la efectividad de algunos anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital y la primidona; la vitamina B6 puede reducir el efecto antiparkinsoniano de la levodopa) o un mayor riesgo de toxicidad (p.ej. la vitamina D en dosis altas puede producir hipercalcemia, contribuyendo a un mayor riesgo de arritmias fatales en pacientes que reciben digoxina, o en pacientes medicados con diuréticos tiazídicos y suplementos de calcio a diario)³³.

Volviendo a la paciente de nuestro caso, y teniendo en cuenta que el médico tratante atribuyó a la indicación del suplemento vitamínico la posibilidad de un efecto beneficioso en el estado de ánimo mediante una respuesta de tipo placebo, es interesante señalar que existe una controversia acerca de cuánto del beneficio clínico que se obtiene de los fármacos antidepressivos se debe a su mecanismo farmacodinámico y cuánto se debe a una respuesta placebo³⁵. Sin embargo, el uso de suplementos vitamínicos con fines de obtener una respuesta placebo no está ava-

lado por la evidencia; por el contrario, como lo indican los resultados de un ECCA que evaluó la eficacia de una combinación de S-adenosil-metionina, ácido fólico, ácidos grasos omega-3, 5-hidroxitriptamina y Zinc en pacientes con diagnóstico de depresión, su uso podría ser menos efectivo³⁶.

Conclusiones

A partir de la información analizada, podemos inferir que no existe buena calidad de evidencia que sustente la suplementación de suplementos vitamínicos para mejorar el estado ánimo en pacientes con depresión. Observamos que no se han registrado cambios significativos en los síntomas depresivos tras la administración de vitaminas B o D en diferentes dosis, y en comparación con placebo. La evidencia actual es insuficiente para establecer si las determinaciones de niveles séricos de estas vitaminas podría ayudar a identificar a grupos de pacientes con mayor beneficio potencial. Si bien los riesgos asociados al uso de suplementos vitamínicos no son frecuentes, resulta prudente no indicarlos de manera irreflexiva sino luego de valorar las posibles interacciones con otros medicamentos - sobre todo, en los adultos mayores- y las preferencias de los pacientes, luego de informarlos sobre la incertidumbre respecto a su eficacia y ofrecerles alternativas terapéuticas no farmacológicas, como la actividad física.

Recibido el 01/02/2022 Aceptado el 08/03/2022
y Publicado el 11/03/2022.

Agradecimientos

A Sergio Terrasa y Alan Gauna, quienes contribuyeron a mejorar el presente manuscrito con sus aportes durante la revisión de pares.

Referencias

1. Ford A, Almeida OP, Flicker L, et al. B-vitamins and Depression. In: 23rd European Congress of Psychiatry, 28-31 of march, Vienna, Austria. vol. 30 of 1. Elsevier; 2015. p. 1318-1318. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924933815310270>.
2. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(5):727-737. Available from: 10.1017/S1041610215000046.
3. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, et al. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(3):421-429. Available from: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
4. Lázaro-Tomé A, Reig-Cebriá MJ, González-Teruel A, et al. Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2021;49(1):12-23.
5. Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(11):1090-1109. Available from: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.004.
6. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):575-587. Available from: 10.1176/appi.ajp.2016.15091228.
7. Williams AL, Cotter A, Sabina A, et al. The role for vitamin B-6 as treatment for depression: a systematic review. *Fam Pract*. 2005;22(5):532-537. Available from: 10.1093/fampra/cmi040.
8. Markun S, Gravestock I, Jäger L, et al. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. 2021;13(3):923. Available from: 10.3390/nu13030923.
9. Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2014;76(3):190-196. Available from: 10.1097/psy.0000000000000044.
10. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):757-767. Available from: 10.1210/jc.2013-3450.
11. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019;65(2):74-80. Available from: 10.4103/jpgm.JPGM_571_17.
12. Taylor MJ, Carney SM, Geddes J, et al. Folate for depressive disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD003390. Available from: 10.1002/14651858.CD003390.
13. Lyness JM, UpToDate. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis; Sep 16, 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis>.
14. Organización Mundial de la Salud. Depresión; 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Last access: 2022-03-08].
15. Finkelsztejn C, Matusевич D, Garcia AM. Capítulo 7. In: and others, editor. *Manual De Psiquiatría Clínica Del Hospital Italiano De Buenos Aires*. Buenos Aires: Del Hospital Ediciones; 2016.
16. Clinical guideline [CG90]. Depression in adults: recognition and management; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741> [Last access: 2021-07-26].
17. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350-359. Available from: 10.7326/M15-2570.
18. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD001026. Available from: 10.1002/14651858.CD001026.pub2.
19. Lim SY, Kim EJ, Kim A, et al. Nutritional Factors Affecting Mental Health. *Clin Nutr Res*. 2016;5(3):143-135. Available from: 10.7762/cnr.2016.5.3.143.
20. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008;7:2. Available from: 10.1186/1475-2891-7-2.

21. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(6):522–528. Available from: 10.1111/fcp.12145.
22. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):21–30. Available from: 10.1001/archinte.167.1.21.
23. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;69(2):228–232. Available from: 10.1136/jnnp.69.2.228.
24. Ng F, Berk M, Dean O, et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851–876. Available from: 10.1017/S1461145707008401.
25. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202:100–107. Available from: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
26. Ganji V, Milone C, Cody MM, et al. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med.* 2010;3:29. Available from: 10.1186/1755-7682-3-29.
27. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? . *Nutr Rev.* 2009;67(8):481–492. Available from: 10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x.
28. Blampied M, Bell C, Gilbert C, et al. Broad spectrum micronutrient formulas for the treatment of symptoms of depression, stress, and/or anxiety: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(4):351–371. Available from: 10.1080/14737175.2020.1740595.
29. Appleton KM, Voyas PD, Sallis HM, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD004692. Available from: 10.1002/14651858.CD004692.pub5.
30. Claves para descifrar el mercado de vitaminas y suplementos alimenticios en América Latina. *Euromonitor Internacional;* 2014. Available from: [https://www.asonatura.com/files/CLAVES%20PARA%20DESCIFRAR%20EL%20MERCADO%20DE%20LAS%20VITAMINAS%20Y%20SUPLEMENTOS%20DIETARIO%20EN%20A_L_%20\(1\).pdf](https://www.asonatura.com/files/CLAVES%20PARA%20DESCIFRAR%20EL%20MERCADO%20DE%20LAS%20VITAMINAS%20Y%20SUPLEMENTOS%20DIETARIO%20EN%20A_L_%20(1).pdf).
31. {Ministerio de Salud de la Nación}. Argentina Guías Alimentarias Para La Población; 2'18. Available from: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001007cnt-2017-06_guia-alimentaria-poblacion-argentina.pdf.
32. NHS. Supplements Who needs them?; 2011. Available from: https://www.nhs.uk/news/2011/05May/Documents/BtH_supplements.pdf.
33. Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. Safety considerations and potential interactions of vitamins: should vitamins be considered drugs? *Ann Pharmacother.* 2010;44(2):311–24. Available from: 10.1345/aph.1M238.
34. Argentina. Secretaría de calidad en salud y secretaria de alimentos, bioeconomía y desarrollo regional. Resolución Conjunta 3/2020; 2020. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239287/20201229>.
35. Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Front Psychiatry.* 2019;10:407. Available from: 10.3389/fpsy.2019.00407.
36. Sarris J, Byrne GJ, Stough C, et al. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *J Affect Disord.* 2019;245:1007–15. Available from: 10.1016/j.jad.2018.11.092.

