

TERAPÉUTICA

USO DEL ÁCIDO FÓLICO Y DERIVADOS EN DEPRESIÓN

(Rev GPU 2015; 11; 2: 175-182)

Pedro Retamal¹, Diego Villegas²

La depresión mayor (DM) es un serio problema de salud pública, y en nuestro país la realidad no es diferente. Para el año 2020 la Organización Mundial de la Salud ha estimado que será la segunda causa de discapacidad en el mundo, en tanto que en la década de los noventa se estimaba en el cuarto lugar (Murray C. y López, A., 1996).

INTRODUCCIÓN

En nuestro país la prevalencia de 6 meses de la DM es 4,6%, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1
PREVALENCIA DE VIDA Y ÚLTIMOS SEIS MESES EN POBLACIÓN CHILENA, POR SEXO, PARA TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y DISTIMIA

Trastorno	Hombres		Mujeres		Total	
	Vida	6 meses	Vida	6 meses	Vida	6 meses
Depresión Mayor	6,4	3,0	11,3	6,0	9,0	4,6
Distimia	3,5	1,5	12,1	4,8	8,0	3,2

Adaptada de Vicente, Rioseco, Saldívia, Kohn y Torres (2002).

Más recientemente, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, utilizando el cuestionario CIDI, encuentra una prevalencia de síntomas depresivos en torno al

17% en los años 2003 y 2010, lo que se ilustra en la Tabla 2 (MINSAL, 2010).

Tabla 2

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2003 Y 2009-2010, MINSAL

Prevalencia síntomas depresivos último año	Mujeres	Hombres	Total
ENS 2003	24,3%	10,4%	17,5%
ENS 2009-2010	25,7%	8,5%	17,2%

En Chile el impacto de la enfermedad se observa en años de vida saludables perdidos, AVISA, ocupando el segundo lugar (169.769 años), superada solo por enfermedades cardiovasculares para ambos sexos (MINSAL, Informe Final Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible, Chile, 2007).

En el estudio de causas de consultas que realizó la Organización Mundial de la Salud (OMS) paralelamente en 15 centros de atención primaria distribuidos en 14

¹ Médico Psiquiatra. Departamento Psiquiatría. Campus Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. pedroretamal@med.uchile.cl

² Ayudante Alumno. Séptimo Año. Escuela de Medicina. Campus Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

países, se encontró que en Santiago de Chile la prevalencia de 30 días de depresión en atención primaria era la más elevada de los países estudiados, alcanzando un 29,5%, muy por encima del promedio internacional de 10,4% (Florenzano R, Acuña J y Fullerton C. 1998).

De gran importancia es que en nuestro país se ha duplicado la tasa de suicidio desde los años 1990. En el año 2008 la tasa superaba los 12 por 100.000 habitantes (Retamal P, 2012).

Por otra parte, cada vez es más estrecha la relación de la depresión con el conjunto de la medicina. Desde febrero de 2014 la Asociación Americana de Cardiología considera oficialmente la depresión como un factor de riesgo en el pronóstico de pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) (Lichtman J. *et al.*, 2014).

Es relevante considerar que 20% de los pacientes con IAM sufren DM. Además, al empeorar la depresión aumenta la mortalidad, pero la evidencia actual no es suficiente para sugerir que el tratamiento de la depresión mejora la sobrevida después de un infarto. De todas maneras, la información disponible ratifica lo que por decenios ha ligado la depresión con la enfermedad cardiovascular (Retamal P., 1993).

DIFICULTADES CON EL TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO

A pesar del demostrado impacto de la depresión, el tratamiento no ha mostrado avances sustanciales en su arsenal farmacológico. Las pocas novedades terapéuticas en los últimos años responden a la necesidad de aminorar reacciones adversas o mejorar el perfil farmacodinámico de los antidepresivos tradicionales (por ejemplo venlafaxina, luego desvenlafaxina; citalopram, luego escitalopram), sin grandes cambios desde hace más de una década (Retamal P., 2012.). Una excepción corresponde a la Agomelatina, aprobada para su uso como antidepresivo en Europa en 2009, que ofrece una combinación de acción antagonista de receptores 5HT_{2C} y agonista de receptores melatoninérgicos MT₁ y MT₂, con múltiples estudios que demuestran una efectividad similar al de antidepresivos tradicionales (Lemoine P, Guilleminault C y Álvarez E, 2007; Taylor D, Sparshatt A, Varma S y Olofinjana O, 2014) y tendría especial utilidad en cuadros con alteración del ciclo circadiano (Huang K *et al.*, 2014).

El problema, sin embargo, no radica en la falta de novedades per se, si no en la cantidad de pacientes que no se ven beneficiados por las terapéuticas que se les ofrece.

El estudio STAR*D reveló que en un primer nivel terapéutico solo 37% de los pacientes responde en forma

satisfactoria, y en etapas sucesivas, si bien se acumula un 67% de respuesta, a un año de seguimiento apenas 30% permanece en remisión (Warden *et al.*, 2007). Además, el estudio evidenció la necesidad de combinar fármacos o potenciarlos para lograr mejores niveles de respuesta (Rush J, 2007), lo cual conlleva inevitablemente a mayores gastos y potencialmente a mayor aparición de reacciones adversas por los efectos de la polifarmacia (Thronson L., Pagalilauan G, 2014).

Por otra parte, un estudio en Dinamarca observó que una población que por primera vez recibía antidepresivos, a los seis meses de tratamiento un tercio lo había abandonado, sobre todo en pacientes de menor nivel sociocultural y cuando habían sido atendidos por médicos con alto nivel de prescripción de medicamentos. La frecuencia de abandono sobrepasa la mitad al observar pacientes usuarios de antidepresivos tricíclicos, comparados con usuarios de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Hansen D. *et al.*, 2004).

Es por esto que otras formas de medicina han prosperado en las últimas décadas, principalmente como complemento de terapias convencionales, las cuales tienen una fuerte presencia en la sociedad. Al menos en Estados Unidos son utilizadas en un 40% de la población general en los últimos 12 meses y en un 63% de población usuaria de servicios de salud mental, y, notoriamente, la mayoría de estos señala no comunicarlo espontáneamente durante la entrevista médica (Freeman, 2009). En Chile un 22% de los psiquiatras las recomiendan en forma habitual (Salinas P., Fullerton C., Retamal P., Mazuera P., 2012).

Definimos terapias complementarias como aquellas, que si bien son poco usadas, tienen un buen asidero basado en diversos estudios y constituyen posibilidades terapéuticas de cuarta o quinta línea. Algunos ejemplos de terapias complementarias en las enfermedades del ánimo con mayor desarrollo en los últimos años son el empleo de ácidos grasos Omega 3 y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (Freeman *et al.*, 2010) y el ácido fólico y sus derivados, tal como el L-metilfolato, y la S-adenosil metionina o SAM-e.

Las terapias alternativas serían aquellas sin fundamento en investigación médica (terapia floral, reiki, entre otras). Estos tipos de terapéutica han prosperado debido al creciente interés de los pacientes por explorar tratamientos en lo posible "naturales"; que resulta aún más importante para el paciente durante el embarazo y la lactancia (Retamal P, 2012). Lamentablemente los organismos que regulan estos tratamientos ejercen escaso control respecto al que se someten las terapéuticas convencionales, pudiendo no solo significar ausencia de efecto terapéutico, sino incluso un

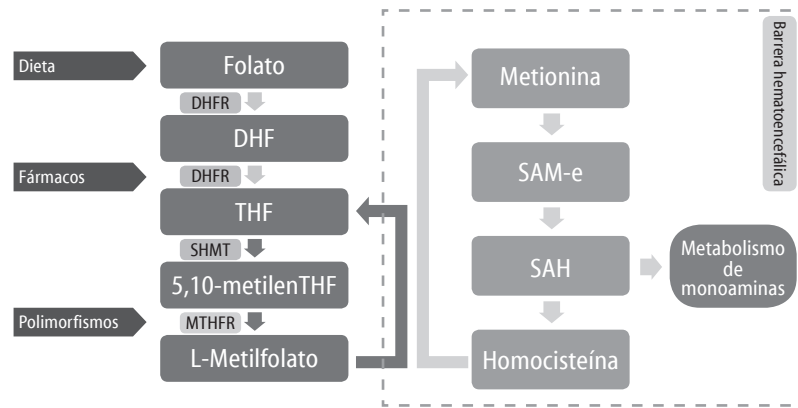


Figura 1. ESQUEMA SIMPLIFICADO DE LOS CICLOS DEL ÁCIDO FÓLICO (en azul) y de la metionina (en naranja), y los puntos críticos que alteran o inhiben su metabolismo (en rojo). Enzimas (en verde) Dihidrofolato reductasa (DHFR), Serinahidroximetil transferasa (SHMT), Metilentetrahidrofolato reductasa (MRHFR). En naranja, elementos del ciclo de la metionina: S-adenosil metionina (SAM-e), S-adenosil homocisteína (SAH) y formación de homocisteína.

daño al paciente, en especial si retrasan o reemplazan tratamientos con utilidad demostrada. Probablemente los efectos colaterales de las terapias alternativas no son frecuentes ni importantes y la ayuda del médico debe consistir en informar sobre el posible riesgo. Los esfuerzos en investigación clínica deben estar destinados a iluminar la presunta eficacia de estas terapias para conseguir un mayor refuerzo terapéutico en los casos resistentes a tratamientos convencionales de primera línea.

En esta ocasión revisaremos el empleo de ácido fólico y derivados.

ASPECTOS GENERALES SOBRE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico ha estado presente en los libros de neurología desde inicios del siglo XX, principalmente asociado a los estudios de la vitamina B12 y las manifestaciones de la anemia perniciosa, pero no sería considerado como un factor importante en psiquiatría sino hasta la década de 1970, cuando se comenzó a asociar su déficit con cuadros depresivos (Lazarou C y Kapsou M, 2010; Reynolds, 2014).

El ácido fólico cumple un rol fundamental en el ámbito del desarrollo neurológico del embrión, por lo cual en nuestro país y en muchos otros la harina del pan se fortifica con 220 µg por 100 g de harina desde el año 2000 (Nazer J. *et al.*, 2007) de modo de evitar defectos de cierre del tubo neural (espina bífida, anencefalia) y otras malformaciones incompatibles con la vida (Young, 2007). La recomendación habitual

para la embarazada es la ingesta de 400 µg de ácido fólico previo y durante los primeros meses del embarazo. La disminución de malformaciones supera el 50% respecto del periodo prefortificación (Castilla E, Orioli I, López-Camelo J, Dutra M, Nazer J., 2003; López-Camelo J, *et al.*, 2005).

Las causas y consecuencias del déficit de ácido fólico han sido ampliamente descritas en la literatura médica, pero su conexión con la psiquiatría, y en especial con los cuadros depresivos, aún no se cimenta a la hora de evaluar un paciente con esta enfermedad. En esta revisión pretendemos destacar parte de la evidencia que sustenta la importancia de administrar ácido fólico o alguno de sus derivados como tratamiento complementario a los pacientes con respuesta insuficiente a los antidepresivos.

El ácido fólico es un micronutriente esencial, parte del complejo B de vitaminas, siendo esta la forma hidrosoluble B9, disponible en un gran número de alimentos, principalmente en legumbres, jugos y frutas cítricas, hortalizas de hoja verde oscura, hígado, carne de aves, carne de cerdo y mariscos, salvado del trigo y otros granos integrales (Nazki, 2014), pero su naturaleza termolábil puede hacer que se degrade entre un 50-95% al cocinarlos o incluso al mantener los vegetales almacenados a temperatura ambiente (Suárez, 2003). El término "ácido fólico" se utiliza en la literatura clínica preferentemente para referirse a la sustancia sintética que se prescribe como suplemento, mientras que el término "folato" se usa para denominar este tipo de vitamina presente naturalmente en los

alimentos o al medirlo en plasma, si bien pueden ser tratados químicamente como sinónimos (Scaglione y Panzavolta, 2014).

En nuestro organismo esta vitamina es el punto de partida del ciclo de transferencia de carbonos que permite finalmente la síntesis de S-adenosil metionina o SAM-e. Este ciclo tiene un rol fundamental en mecanismos de expresión, estabilidad e integridad del DNA y RNA, mediante metilación, así como también tiene un rol en la síntesis de purinas, transporte intracelular, síntesis de hemoglobina, neurotransmisores monoaméricos, entre otras funciones (Nazki, 2014).

El ciclo del ácido fólico, como se resume en la Figura 1, se inicia con la acción de la dihidrofolato-reductasa (DHFR), enzima que es susceptible de inhibición por fármacos como metotrexato, sulfasalazina, metformina y estabilizadores del ánimo (lamotrigina, valproato, carbamacepina), y que transforma el folato en dihidrofolato (DHF) y luego en tetrahidrofolato (THF). El THF es sustrato de otras enzimas para crear 5,10-metilen-tetrahidrofolato (5,10-metilenTHF). A su vez, también es posible incorporar otro derivado del ácido fólico a este nivel, el ácido folínico o formil-folato, disponible como suplemento, el cual no necesita de la acción de la DHFR ni la Serinohidroximetil transferasa (SHMT), pasando a 5,10-metilenTHF mediante otras enzimas (Fava M y Mischoulon D., 2009). Posteriormente se necesita la acción de la metiltetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) el que transforma el sustrato en 5-metil-tetrahidrofolato o L-metilfolato, molécula con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y que está disponible como suplemento alimenticio en otros países. En este punto el ciclo retorna a THF al entregar el grupo metilo a la homocisteína, dando inicio al ciclo de la metionina (Fig. 1), el cual por acción de otras enzimas producirá SAM-e, etapa limitante para la síntesis de serotonina, dopamina y noradrenalina (Sugden, 2006). El buen funcionamiento de estos ciclos regula no solamente la transcripción de genes directamente relacionados con la memoria, el aprendizaje, funciones cognitivas y el comportamiento (Sugden, 2006) sino también la producción de monoaminas. Esta es la principal hipótesis que conecta el déficit del ciclo del ácido fólico y metionina con la depresión (Sugden, 2006; Stahl, 2008).

Se pueden identificar al menos tres puntos críticos en que estos circuitos metabólicos pueden verse afectados. El primero es la ingesta de folatos y su debida absorción. El segundo, la actividad de la DHFR susceptible de inhibición por fármacos. Finalmente, el tercer punto crítico corresponde al buen funcionamiento de la enzima MTHFR, ya que en la población podemos encontrar

polimorfismos de menor actividad, impidiendo la formación de L-metilfolato y con la consecuente acumulación de homocisteína (Lok, 2014). Cada uno de estos puntos alterará el ciclo de la metionina, disminuyendo la formación de SAM-e (Stanger, 2009).

En los párrafos siguientes discutiremos sobre la evidencia de cada uno de estos puntos como génesis de síntomas depresivos, causa de resistencia a tratamiento y, lo más importante, como potencial complemento terapéutico.

ÁCIDO FÓLICO EN DEPRESIÓN

A continuación revisaremos algunos estudios que demuestran que el déficit del ácido fólico, o alteraciones en su metabolismo, se relaciona con mayor prevalencia de síntomas depresivos, que pueden manifestarse en forma más prolongada y severa, con peor respuesta a antidepresivos. Las causas más frecuentes que conllevan a un déficit de folato las podemos encontrar en la Tabla 3.

Tabla 3
RESUMEN DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO, ADAPTADO DE Fava *et al.* (2009)

Causas de déficit de folato	
Médicas	Embarazo y lactancia Abuso de alcohol Malabsorción Diálisis renal Hepatopatías Anemias
Fármacos	Anticonvulsivantes Metformina Sulfasalazina Metotrexato Barbitúricos
Otras	Déficit alimenticio

El nivel plasmático normal de folato es de 2.7 a 17.0 ng/mL, considerándose significativamente alterado cuando este es menor a 2.5 ng/ml (Sugden C. 2006).

Muy relevante es considerar que el déficit otorgaría riesgo aumentado de depresión y otras patologías psiquiátricas durante el embarazo, además de efectos cognitivos y peor respuesta a los antidepresivos en general (ver Figura 2) (Nelson, 2012; Fava, 2009; Lazarou Ch. y Kapsou M.



Figura 2. Resumen de las consecuencias del déficit del metabolismo del ácido fólico.

Uno de los primeros estudios fue realizado en Hordaland, Noruega, entre 1997 y 1999, llamado el Hordaland Health Study, que utilizó una subpoblación de un estudio mayor, el Hordaland Homocysteine Study, realizado entre 1992 y 1993. Este estudio reclutó a más de 7.000 individuos de entre 46 y 49 años y 70 y 74 años. Esta población respondió un cuestionario autoadministrado para síntomas ansiosos y otro para síntomas depresivos, y se obtuvo una muestra de sangre para determinar los niveles plasmáticos de folato, vitamina B12 y homocisteína, además del polimorfismo de la enzima MTHFR 677 C→T ("T/T").

La hiperhomocisteinemia y el genotipo "T/T" de la metilentetrahidro-reductasa MTHFR se relacionaron con depresión (Bjelland I, Tell G, Vollset S, Refsum H y Ueland P, 2003). En tanto que los niveles bajos de folato en plasma (<4.99 nmol/L) y síntomas depresivos se correlacionaban solo en mujeres de edad media.

En hombres, el estudio de Hordaland no encontró resultados significativos para bajos niveles de folato y síntomas depresivos, pero el mismo año en Finlandia, (Tolmunen *et al.* 2003) publicaron un reporte que reclutó a 2.682 hombres de entre 42 y 60 años sin antecedentes psiquiátricos, para responder un cuestionario de síntomas depresivos y paralelamente determinaron la ingesta promedio de folato calculado por un programa

computacional al registrar los alimentos consumidos durante cuatro días, corregido según nivel de actividad física. Dividieron los datos en tercios de consumo de folato. Concluyeron que el tercio de menor consumo de folato, por debajo de 300 µg/d, tiene un riesgo 67% mayor de estar deprimido comparado con el tercio de mayor consumo. Este riesgo se mantuvo significativo al ajustar por edad, tabaquismo, consumo de alcohol y grasa, apetito, IMC, educación y nivel socioeconómico.

Posteriormente, otro estudio en Finlandia (Seppälä *et al.*, 2012) separó la presencia de síntomas depresivos en melancólicos y no melancólicos según el cuestionario Beck de depresión, en una muestra de 4.500 individuos de entre 45 y 74 años, de los cuales 2.806 obtuvieron más de 10 puntos, y se calculó la ingesta de folato mediante un cuestionario validado para este propósito. Aquellos sujetos con síntomas depresivos melancólicos mostraron significativamente menor ingesta de folatos. Las personas con síntomas no melancólicos no mostraron esta relación.

A raíz de estos hallazgos, no tardaron en surgir estudios para poner a prueba la eficacia del ácido fólico y derivados como potenciadores de tratamientos anti-depresivos habituales versus placebo. Coppen y Bailey (2000) asociaron 20 mg de fluoxetina con 500 µg/d de ácido fólico o con placebo. Observaron al cabo de 10

semanas que 93,9% de las mujeres del grupo experimental disminuyó los síntomas en un 50% o más, versus un 61,1% del grupo que recibió fluoxetina más placebo. Además, los niveles plasmáticos de homocisteína habían disminuido en un 20% en mujeres que tomaron ácido fólico. Los hombres registraron un descenso en menor grado de homocisteína pero sin cambios en la depresión. Otro estudio más reciente señala no observar potenciación significativa usando una dosis de ácido fólico menor a 500 µg/d (Christensen *et al.*, 2011). Abou-Saleh y Coppen (2006) sugieren que los hombres podrían requerir mayor dosis de folato para observar respuesta y plantean emplear 2 mg de ácido fólico, lo que sería útil en ambos sexos sin mediar mayor incidencia de efectos adversos.

Si bien existen estudios que apoyan la potenciación de ISRS con ácido fólico (Coppen y Bailey, 2000; Venkatasubramanian, 2013; Resler *et al.*, 2008), otros autores sostienen que la evidencia sigue siendo débil y un mejor candidato para potenciar el tratamiento con antidepresivos sería el L-metilfolato (Bedson *et al.*, 2014), último paso del ciclo del ácido fólico que conduce, mediante el ciclo de la metionina, a la formación de SAM-e.

A. MTHFR, L-METILFOLATO Y HOMOCISTEÍNA

L-metilfolato es el último paso en el ciclo del ácido fólico, se conecta con el ciclo de la metionina, produciendo esta última a partir de homocisteína, en un proceso que involucra vitamina B12. La alteración de esta etapa provoca una acumulación de homocisteína, cuyo valor normal en plasma oscila entre 5 y 15 µmol/L (Bjelland *et al.*, 2003). Por otra parte, disminuye la producción de SAM-e (Fava, 2009), lo que merma la de monoaminas.

Cualquier defecto en la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) produciría una disminución de la producción de L-metilfolato sin importar la ingesta de folato, la adición de ácido fólico o folínico, ni la indemnidad enzimática hasta este punto. En el estudio de Bjelland *et al.* (2003) correlacionaron niveles de homocisteína y vitamina B12 en plasma, la presencia del polimorfismo "T/T" de la enzima MTHFR (presente en 8,4% de los participantes), con los resultados del cuestionario para síntomas ansiosos y depresivos. Concluyeron que tanto los niveles elevados de homocisteína en plasma como la presencia del polimorfismo MTHFR T/T se relacionaron significativamente con síntomas depresivos pero no con síntomas ansiosos.

Kelly *et al.* (2004) no solo describió una asociación significativa entre el polimorfismo MTHFR T/T con síntomas depresivos en una población de Irlanda del

Norte, sino también una prevalencia del 70% de este polimorfismo en una población con depresión clínica. Otro estudio encontró la mutación en un 8% de la población general (Hustad, 2007) y en la población estadounidense 10,9% (CDC, 2009). Oliviera *et al.* (2014) describe que el polimorfismo "T/T" reduce la actividad enzimática en 70% con respecto al homocigoto "C/C".

Posteriormente, Papakostas *et al.* (2012), en un estudio multicéntrico, evaluó la respuesta de L-metilfolato como potenciador de ISRS, de modo de evadir los puntos críticos evidenciados hasta el momento, es decir, la ingesta de folato, la inhibición de DHFR y el polimorfismo de MTHFR T/T, y considerando que es el único derivado de ácido fólico con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Los autores evaluaron una población con antecedente de respuesta parcial o nula a 8 o más semanas de ISRS en dosis terapéuticas. Se formaron dos grupos, de 148 y 75 pacientes respectivamente, y cada grupo se dividió en tres subgrupos. El primer subgrupo cursó con 30 días de L-metilfolato 7,5 mg/d, y 30 días con 15 mg/d. El segundo subgrupo cursó con 30 días de placebo y luego 30 días de L-metilfolato 7,5 mg. El tercer subgrupo recibió placebo por 60 días. El grupo de 75 sujetos se dividió de la misma forma, salvo que las dosis de L-metilfolato fueron siempre de 15 mg/d. Durante el estudio los participantes continuaron con el ISRS en sus dosis habituales. Al inicio y al final de los 60 días de estudio, se tomaron las puntuaciones en escala de Hamilton para depresión (HRSD) y otros cuestionarios *ad hoc* (QIDS, CGI). Se definió como respuesta favorable una reducción de al menos 50% en el HRSD, QIDS o CGI.

El análisis de los datos demostró que en el primer grupo no aparecieron cambios significativos de potenciación del ISRS con L-metilfolato 7,5 mg versus placebo. El subgrupo que aumentó la dosis a 15 mg/d de L-metilfolato por 30 días mostró mejoría pero con bajo poder estadístico ($P=0.1$). El segundo grupo, sin embargo, que recibió L-metilfolato en dosis de 15 mg/d, mostró un 32,3% de respuesta frente a 14,6% en el grupo de monoterapia de ISRS ($P=0.04$).

En otro estudio con 502 pacientes con indicación de L-metilfolato 7.5 – 15.0 mg/d como potenciación de su antidepresivo (con cualquier tipo de respuesta previa), a las 12 semanas, 67,9% de los participantes redujo al menos 50% su puntuación basal en el Patient Health Questionnaire (PHQ-9) y 47,7% alcanzó remisión. Además, cuestionarios de calidad de vida mostraron una mejoría muy importante. El empleo de metilfolato en monoterapia también resulta útil. Los efectos favorables aparecen también en depresiones de más de dos años de duración (Shelton, Sloan, Manning, Barrentine y Tipa, 2013).

B. SAM-E

El último paso del ciclo, la formación de S-adenosil metionina SAM-e también ha sido estudiada como tratamiento potenciador de antidepresivos y como monoterapia, en formas oral, intravenosa e intramuscular (Papakostas, 2009).

Bottiglieri *et al.* (1988) ya hace más de 25 años describió el déficit de SAM-e en plasma y líquido cerebrospinal en pacientes con depresión (Sugden, 2006).

En 2002 Delle Chiaie *et al.* estudiaron el efecto antidepresivo de SAM-e como monoterapia, comparando su efecto con imipramina. Observaron que tanto la forma intramuscular 400 mg como la oral 1.600 mg son estadísticamente similares a 150 mg de imipramina, reflejado en el porcentaje de disminución del score de Hamilton (HRSD), 12,6 puntos con ambas formas de SAM-e y 13.1 puntos con imipramina, pero además el SAM-e sería de mayor seguridad y menor incidencia de efectos adversos.

Posteriormente, en 2010, Papakostas *et al.* utilizaron SAM-e randomizado doble ciego, similar al que realizarían años más tarde con L-metilfolato (Papakostas, Mischoulon, Shyu, Alpert y Fava, 2010). Los investigadores reunieron 73 pacientes con respuesta parcial o nula a antidepresivos tradicionales, y los sometieron a seis semanas del mismo tratamiento con ISRS potenciado con SAM-e, 1.600 mg/día vía oral, evaluando respuesta según HRSD. Al finalizar el ensayo, 36,1% había mostrado respuesta y 25,8% logró remisión (HRSD ≤ 7). Resultados similares a los que mostró el estudio de Alpert *et al.* (2004), en que obtuvo 50% de respuesta y 43% de remisión a la potenciación de ISRS con 800 a 1.600 mg/d de SAM-e.

CONCLUSIONES

Tanto la falta de respuesta a los antidepresivos, así como el abandono de los tratamientos, sobre todo por efectos adversos, hacen necesario diversificar los enfoques terapéuticos de la depresión.

Existe evidencia que apunta a una gama de suplementos con la facultad de potenciar tratamientos tradicionales, relacionados con el ciclo del ácido fólico y derivados, tal como ácido fólico, L-metilfolato y SAM-e, los cuales cobrarían real impacto en el manejo de cuadros refractarios.

Cada una de estas alternativas responde a sortear los puntos críticos del ciclo del ácido fólico, asegurando las funciones dependientes de metilación por parte de la S-adenosil metionina, hasta la regulación de producción de monoaminas.

El ácido fólico sería una buena alternativa para personas con déficit dietario de este nutriente, en dosis de 2 mg diarios según lo que plantean Coppens y Bailey.

En población con factores de riesgo para déficit de ácido fólico, además de la suplementación diaria, es necesario recomendar una dieta rica en este nutriente para otorgar formas naturales de la molécula, tales como legumbres, jugos y frutas cítricas, hortalizas de hoja verde oscura, hígado, carne de aves, carne de cerdo, mariscos, salvado del trigo y otros granos integrales. Es simple objetivar con un examen de laboratorio niveles plasmáticos de ácido fólico, siendo un nivel menor a 2.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ un hallazgo significativo que podría correlacionarse con síntomas depresivos. Este examen puede complementarse con la medición de homocisteína en plasma, que evidenciaría el desbalance del ciclo de la metionina, con menor producción de SAM-e. Niveles mayores de 15 $\mu\text{mol}/\text{L}$ de homocisteína son considerados anormales.

El ácido fólico en dosis de 15 a 30 mg diarios estaría indicado en caso de sospechar una deficiencia de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), la cual es inhibida por medicamentos. Es relevante considerar que algunos de estos fármacos son usados habitualmente en psiquiatría (Lamotrigina, Ácido Valproico, Carbamazepina) y podrían contribuir a alterar el suministro de folatos, sobre todo por el uso muy prolongado. Menos frecuente resulta el empleo de metformina en el aumento de peso que provocan los antipsicóticos atípicos, pero es de los fármacos más usados en población insulinorresistente o diabética. En la Tabla 3 aparecen algunas condiciones que el psiquiatra debe tener en cuenta para eventualmente medir niveles plasmáticos de ácido fólico (Fava M, Mischoulon D, 2009).

Finalmente, L-metilfolato 15 mg/d y SAM-e 400 mg/d serían las mejores alternativas para cualquier defecto en el ciclo del ácido fólico y la metionina, únicas alternativas de utilidad en pacientes con mutaciones de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), presente en 10% de la población general.

Con la evidencia descrita es posible recomendar la suplementación con los diversos folatos ante la falta de respuesta a tratamiento antidepresivo, y de estos, metilfolato tiene mayor costo-efectividad que emprender el estudio directo de niveles de ácido fólico, homocisteína o polimorfismo de la enzima MTHFR. Estas conclusiones se enumeran en la Tabla 4.

L-metilfolato y SAM-e, lamentablemente, no están disponibles actualmente en las cadenas de farmacias habituales en Chile al momento de la realización de esta revisión, sin embargo no hay dificultades de disponibilidad de ácido fólico y fólico (Leucovorina), los cuales tienen escasos efectos adversos y un costo relativamente bajo.

REFERENCIAS

1. Barber JP, Foltz C, Weinryb RM (1998). The Central Relationship Questionnaire: Initial report. *Journal of Counseling Psychology*, 45(2), 131-142
2. Bernardi R, Goldstein S (2007). La relación terapéutica vista desde el campo de la psicoterapia y desde las neurociencias. Extraído desde http://www.adisamef.com/fondo%20documental/psicoterapia/la_relacion_terapeutica_vista_desde_el_campo_de_la_psicoterapia_y_de_las_neurociencias.pdf el 13 de diciembre de 2011
3. Bordin E (1979). The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 16 (3), 252-260
4. Cierpka M, Stasch M, Dahlbender R (2006). El sistema Diagnóstico Psicodinámico Operacionalizado (OPD): Concepto, confiabilidad y validez. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 44(2): 105-125
5. DeRubeis RJ, Brotman MA, Gibbons CJ (2005). A conceptual and methodological analysis of the nonspecific argument. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 12, 174-183
6. Feixas G, González L, Krebs M, Melis F, Montesano A, Varlotta N, Ventosa A (2011). Conflictos cognitivos (dilemas) en pacientes diagnosticados con Trastornos de Ansiedad. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, XX, 41-48
7. Feixas G, Villegas M (2000). Constructivismo y Psicoterapia (3ª ed. rev.). Bilbao: Desclée de Brouwer
8. Foa EB, Kozak MJ (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychol Bull*, 99: 20-35
9. Guidano V (1994). El sí mismo en proceso: hacia una terapia cognitiva posracionalista. Barcelona: Paidós
10. Horvath AO, Bedi RP (2002). The Alliance. En J. C. Norcross (Ed.), *Psychotherapy relations that work* (pp. 37-69). Oxford: University Press
11. Kandel ER (1999). Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *American Journal Psychiatry*, 156, 505-524
12. Karver MS, Handelsman JB, Fields S, Bickman L (2006). Meta-analysis of therapeutic relationship variables in youth and family therapy: The evidence for different relationship variables in the child and adolescent treatment outcome literature. *Clinical Psychology Review*, 26, 50-65
13. Kelly GA (1955). *The psychology of personal constructs*. Nueva York: Norton
14. Killaspy H, Banerjee S, King M, Lloyd M (2000). Prospective controlled study of psychiatric outpatient non-attendance: Characteristics and outcome. *British Journal of Psychiatry*, 176, 160-165
15. Krebs M, González LM, Rivera A, Herrera P, Melis F (2012) "Adherencia a Psicoterapia en pacientes con Trastornos de Ansiedad". *Revista Psikhe*, Vol. 21 (2), págs. 133-147
16. Luborsky L, Crits Christoph P (1990). *Understanding transference: The Core Conflictual Relationship Theme method*. New York, NY: Basic Books, Inc
17. Mahoney M (2005) *Psicoterapia Constructiva: Una guía práctica*. Barcelona: Paidós Ibérica. España
18. Mitchell AJ, Selmes T (2007). Why don't patients attend their appointments? Maintaining engagement with psychiatric services. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13, 423-434
19. Rothbaum BO, García-Palacios A, Rothbaum AO (2012) Tratamiento de los trastornos de ansiedad con terapia de exposición a realidad virtual. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(2), 67-70. doi: 10.1016/j.rpsm.2011.05.003