



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

LA EFICACIA DEL ÁCIDO FÓLICO EN LA DEPRESIÓN

Memoria de Trabajo Fin de Grado

San Joan d'Alacant

Septiembre 2024

Autora: Stephanie Messenger Nolla

Modalidad: revisión sistemática

Tutora: Amelia Ramón López

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN ^{1,2,3,4,5}	5
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	37



ABREVIATURAS Y SIGLAS

- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales
- **HRSD o HAM-D:** Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión
- **MADRS:** Escala de Depresión de Montgomery- Åsberg
- **BDI:** Inventario de Depresión de Beck
- **PHQ-9:** Cuestionario de Salud del Paciente-9
- **CES-D:** Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos
- **WHO-5:** Índice de Bienestar de la Organización Mundial de la Salud
- **SDI/SDS:** Inventario de Discapacidad de Sheehan
- **TDM:** Trastorno Depresivo Mayor
- **5-HT:** Serotonina
- **IMAO:** Inhibidores de la Monoaminoxidasa
- **ATC:** Antidepresivos Tricíclicos
- **ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
- **ISRN:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Norepinefrina
- **NMDA:** N-metil-D-aspartato
- **GABA:** Ácido Gamma-Aminobutrílico
- **BDNF:** Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
- **TEC:** Terapia Electroconvulsiva
- **NET:** Transportador de Norepinefrina
- **SERT:** Transportador de Serotonina
- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos
- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- **POMS:** Perfil de Estado de Ánimo
- **CGI:** Impresiones Clínicas Globales
- **QIDS:** Inventario Rápido de Síntomas Depresivos
- **FA:** Ácido Fólico
- **H:** Hombres
- **M:** Mujeres
- **H/M:** Hombres y mujeres

- **PSM:** Emparejamiento por puntaje de propensión
- **OR:** Cociente de posibilidades
- **IC:** índice de Confianza
- **COMT:** Cateol-o-metiltransferasa, enzima.
- **MTHF:** Metiltetrahidrofolato
- **BH4:** Tetrahidrobiopterina
- **FCR:** Folato en Células Rojas
- **5-HTIAA:** Ácido 5-hidroxiindolacético

RESUMEN

Objetivo: revisar la literatura científica y evaluar la eficacia del ácido fólico en la depresión.

Método: análisis de los trabajos recuperados, vía Internet y con acceso completo, en la base de datos bibliográfica del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía Pubmed) mediante revisión sistemática. Los descriptores empleados para ello fueron "Treatment Outcome", "Folic Acid" y "Depression".

Resultados: 13 trabajos fueron objeto de estudio tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Conclusiones: el ácido fólico parece estar relacionado con la depresión debido a su participación en la síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos (Serotonina, Norepinefrina y Dopamina). De ahí que su suplementación a largo plazo pueda reducir el riesgo de nuevos episodios depresivos. Además, dosis de entre 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 15 $\text{mg}/\text{día}$ de ácido fólico parecen ser seguros y potenciar el efecto de fármacos antidepresivos, especialmente de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Sería necesario la realización de nuevos estudios, preferiblemente ensayos aleatorizados controlados con placebo, con gran tamaño muestral, que evalúen la dosis más eficaz y segura tanto en hombres como en mujeres para confirmar dichos hallazgos.

Palabras clave: Resultado del tratamiento; Ácido fólico; Depresión.

INTRODUCCIÓN^{1,2,3,4,5}

La depresión, también conocida como trastorno depresivo mayor, es uno de los problemas de salud más frecuentes en la población española seguida de los trastornos del sueño y de la ansiedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) afecta a 280 millones de personas en el mundo, siendo aproximadamente, un 50% más común en mujeres que en hombres.

Atendiendo al Informe Anual del Sistema Nacional de Salud², publicado el 2 de noviembre de 2023 a prevalencia en España de los trastornos mentales y del comportamiento sigue en aumento conforme pasan los años. Se estima que más de cinco millones de consultas anuales de atención primaria pertenecen a psiquiatría y que el 37% de la población española padece algún problema de salud mental. Además, en el grupo de edad de personas mayores o igual a 75 años, las cifras aumentan a más del 50% y es, donde se concentra la mayor tasa de suicidio en el sexo masculino.

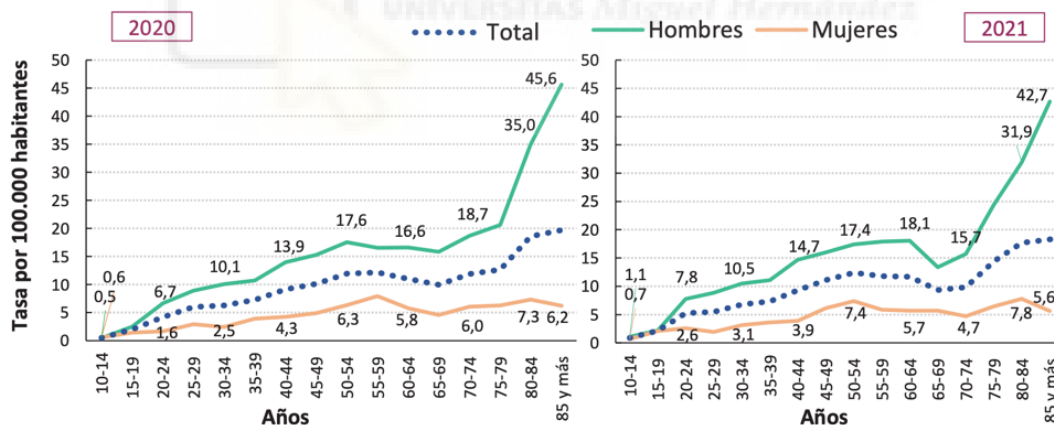


Figura 1. Tasa bruta de mortalidad por suicidio por 100.000 habitantes en España por grupos de edad, 2020-2021.²

En el caso del trastorno depresivo mayor, se ha observado un incremento en la tendencia del 20% entre 2016 y 2021. Y, a su vez, un aumento del 40% del uso de antidepresivos que ha posicionado a España como el tercer país de la Unión Europea que más antidepresivos consume.²

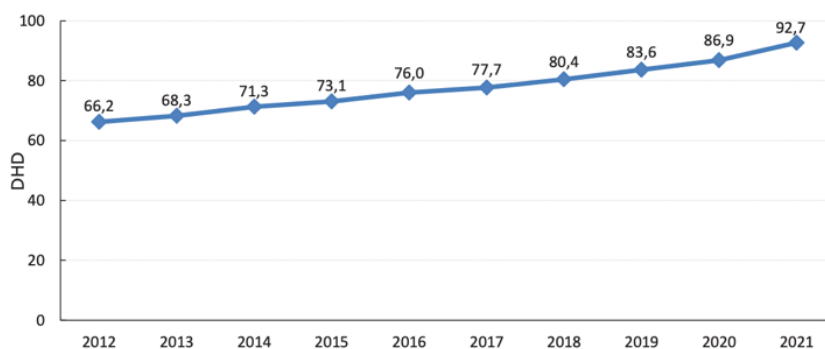


Figura 2. Evolución del consumo de antidepresivos. Dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD) del subgrupo terapéutico ATC N06A. España, 2012-2021²

A pesar de que se puede manifestar en cualquier etapa de la vida, es más frecuente en adultos y mayores de 60 años. Se caracteriza, principalmente, por la presencia de sentimientos de tristeza, irritabilidad, vacío y anhedonia durante más de dos semanas y durante la mayor parte del día; impidiendo que la persona pueda desarrollar su vida cotidiana habitual tanto a nivel laboral como social.

No obstante, como cualquier enfermedad mental, sus signos y síntomas son complejos y varían entre los individuos que la padecen. De hecho, para su diagnóstico se suele evaluar la presencia de otros síntomas como¹:

- Falta de autoestima o exceso de culpabilidad
- Desesperanza sobre el futuro
- Fatiga excesiva
- Cambios en el ciclo del sueño
- Cambios en el apetito y/o en el peso
- Pensamientos suicidas

A continuación, se detallan las escalas que se emplean en la clínica y en los estudios de investigación para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor, evaluar su gravedad y la evolución de sus síntomas con el tratamiento antidepresivo.

A) Evaluación cualitativa: Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM)

Existen varias ediciones de esta escala. La primera de ellas data de 1980 y se ha ido modificando a lo largo de los años hasta la actual, DSM-5-TR³ del 2022, detallada en la figura 3.

Esta última versión consta de 23 ítems distribuidos en 13 apartados en los que se evalúa la depresión de forma cualitativa. Como se ha comentado anteriormente, para evitar la confusión de la enfermedad con un período puntual de tristeza, esta escala incluye para cada ítem la frecuencia de aparición del síntoma. De esta manera, la presencia de cinco o más síntomas depresivos siendo fundamentalmente uno de ellos la tristeza o la falta de interés en hacer las cosas cotidianas de forma frecuente sería un resultado positivo para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Además, para descartar que los síntomas sean consecuencia del consumo de sustancias se dedica un apartado al abuso de alcohol, drogas y medicamentos de forma indebida o sin prescripción médica; y otro apartado para detectar el trastorno bipolar con la presencia de la manía.⁴

Instrucciones: Las preguntas siguientes hacen referencia a cosas que podrían haberle hecho sentir mal. Por cada pregunta, señale el número que mejor describa hasta qué punto (o con qué frecuencia) se ha sentido mal durante las **últimas DOS (2) SEMANAS**.

		Nada En ningún momento	Algo Raro, menos de un día o dos	Leve Varios días	Moderado Más de la mitad de los días	Grave Casi cada día	Puntuación más del dominio (clínico)
I.	1. ¿Poco interés o satisfacción en hacer cosas?	0	1	2	3	4	
	2. ¿Sentirse bajo de ánimo, deprimido o desesperanzado?	0	1	2	3	4	
II.	3. ¿Sentirse más irritado, malhumorado o enfadado que normalmente?	0	1	2	3	4	
III.	4. ¿Dormir menos de lo normal pero todavía con mucha energía?	0	1	2	3	4	
	5. ¿Empezar más proyectos de lo normal o hacer cosas más arriesgadas de lo normal?	0	1	2	3	4	
IV.	6. ¿Sentirse nervioso, ansioso, preocupado o al límite?	0	1	2	3	4	
	7. ¿Sentir pánico o estar atemorizado?	0	1	2	3	4	
	8. ¿Evitar situaciones que le ponen nervioso?	0	1	2	3	4	
V.	9. ¿Dolores o molestias inexplicados (p. ej., cabeza, espalda, articulaciones, abdomen, piernas)?	0	1	2	3	4	
	10. ¿Sentir que sus enfermedades no se toman lo suficientemente en serio?	0	1	2	3	4	
VI.	11. ¿Tener pensamiento de dañarse a sí mismo?	0	1	2	3	4	
	12. ¿Oír cosas que otras personas no podrían oír, como voces, incluso cuando no hay nadie alrededor?	0	1	2	3	4	
VII.	13. ¿Sentir que alguien podría oír sus pensamientos o que usted podría escuchar lo que otra persona estaba pensando?	0	1	2	3	4	
	14. ¿Problemas de sueño que afectan a su calidad de sueño en general?	0	1	2	3	4	
IX.	15. ¿Problemas con la memoria (p. ej., aprender nueva información) o con la ubicación (p. ej., encontrar el camino a casa)?	0	1	2	3	4	
X.	16. ¿Pensamientos desagradables, necesidades urgentes o imágenes repetidas en su cabeza?	0	1	2	3	4	
	17. ¿Sentirse impulsado a realizar ciertos comportamientos o actos mentales una y otra vez?	0	1	2	3	4	
XI.	18. ¿Sentirse indiferente o distanciado de sí mismo, de su cuerpo, de lo que le rodea o de sus recuerdos?	0	1	2	3	4	
XII.	19. ¿No saber quién es realmente o qué es lo que quiere de la vida?	0	1	2	3	4	
	20. ¿No sentirse cercano a otras personas o no disfrutar de sus relaciones con ellas?	0	1	2	3	4	
XIII.	21. ¿Tomar al menos cuatro bebidas de cualquier tipo de alcohol en un solo día?	0	1	2	3	4	
	22. ¿Fumar cigarrillos, puros o en pipa, o usar tabaco en polvo, o masticar tabaco?	0	1	2	3	4	
	23. ¿Usar una de las medicinas siguientes A SU MANERA, esto es, sin la prescripción de un médico, en mayores cantidades o más tiempo de lo prescrito [p. ej., analgésicos (como Termalgín codeína), estimulantes (como Rubifén), sedantes o tranquilizantes (como pastillas para dormir o Valium), o drogas como marihuana, cocaína o crack, drogas de diseño (como el éxtasis), alucinógenos (como el LSD), heroína, inhalantes o disolventes (como el pegamento), o metanfetamina (como el speed)]?	0	1	2	3	4	

Copyright © 2014 American Psychiatric Association. Reservados todos los derechos. Este material pueden reproducirlo sin permiso investigadores y clínicos para utilizarlo con sus pacientes. medicapnamericana.com/dsm5/

Figura 3. Escala DSM para el diagnóstico cualitativo de la depresión

B) Evaluación cuantitativa:

○ Escala HAMILTON (HAM-D o HRSD)⁵

Esta escala, con 17 ítems, fue desarrollada en 1960 por Max Hamilton con la finalidad de evaluar la gravedad de la depresión de forma cuantitativa. Cada ítem evalúa un síntoma depresivo y se puntúa de 0 a 2 o de 0 a 4. La suma de todas las puntuaciones clasifica la situación en: el paciente no tiene depresión, tiene depresión leve, moderada, grave o muy grave. Actualmente sigue siendo una referencia en la práctica clínica y en la investigación, donde se emplea también para valorar la respuesta obtenida al tratamiento de estudio.

Ítems	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto. 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. "Juega" con sus manos, cabello, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.

10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle
11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como: - Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones - Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias - Respiratorios: hiperventilación, suspiros - Frecuencia urinaria - Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales.
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como - Pérdida de la libido - Trastornos menstruales
15. Hipocondría	0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. Insight (conciencia de enfermedad)	0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

Puntos de corte	No depresión	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
	0-7	8-13	14-18	19-22	>23

Figura 4. Escala Hamilton de 17 ítems validada en español para el diagnóstico de la gravedad de la depresión

○ Escala Depresión de Montgomery- Åsberg (**MADRS**)⁵

Al igual que la escala Hamilton, permite evaluar la severidad de la depresión cuantitativamente, pero considerando 10 ítems, cada uno de ellos con una escala de 0 a 6. Enfocada en síntomas psicológicos y cognitivos, se considera la escala más sensible a los cambios en los síntomas depresivos durante el tratamiento farmacológico.

○ Inventario de Depresión de Beck (**BDI**)

Su versión BDI-II se ajusta a los criterios de DSM-IV y es una escala de 21 ítems que evalúa la gravedad de la depresión de forma cuantitativa. A diferencia de las dos escalas anteriores, el Inventario de Depresión de Beck es una autoevaluación y no una evaluación llevada a cabo por un profesional sanitario.

○ Cuestionario de Salud del Paciente-9 (**PHQ-9**)⁵

Es una escala para evaluar la gravedad de la depresión de forma cuantitativa basada en los criterios de diagnóstico de la depresión en DSM-IV. Consta de 9 ítems, cada uno de ellos con una puntuación de 0 a 3 en función de la frecuencia de aparición en las últimas dos semanas.

Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9)¹⁰⁸ ©1999 Pfizer Inc.

Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado cada uno de los siguientes problemas?

		Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Todos o casi todos los días
1	Tener poco interés o disfrutar poco haciendo las cosas	0	1	2	3
2	Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanza	0	1	2	3
3	Tener problemas para dormir o para mantenerse dormido, o dormir demasiado	0	1	2	3
4	Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5	Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6	Sentirse mal consigo mismo/a-o sentirse fracasado/a, o pensar que se ha decepcionado a sí mismo o a los que le rodean	0	1	2	3
7	Tener dificultades para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8	Moverse o hablar tan lentamente que los demás lo han notado. O bien al contrario, estar tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo habitual	0	1	2	3
9	Tener pensamientos sobre estar muerto/a o sobre hacerse daño a sí mismo de alguna manera	0	1	2	3
Puntuación total:					
10	Si usted se identificó con cualquier problema en este cuestionario, ¿le ha sido difícil cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?	Nada en absoluto		-----	
		Algo difícil		-----	
		Muy difícil		-----	
		Extremadamente difícil		-----	
Puntos de corte	Síntomas depresivos o leves	Leve	Moderada	Grave	
	<10	10-14	15-19	20-27	

Figura 5. Cuestionario sobre la salud del paciente PHQ-9

También existen otras escalas auto evaluables que se emplean para medir síntomas depresivos en la población general (CES-D); el SDI, cuestionario a través del cual se evalúa el grado de discapacidad que causan los trastornos psiquiátricos y su interferencia en la vida social, familiar y en el trabajo; o el WHO-5. Este último es breve, de cinco afirmaciones, en las que se valora el estado de ánimo, el tipo de descanso y el interés en las últimas dos semanas. Está validada para su uso en niños mayores de 9 años, adultos y ancianos. A cada afirmación se le asigna una puntuación, en función de la frecuencia con la que se ha experimentado. La suma de la puntuación de todas las respuestas se debe multiplicar por cuatro. Así se obtiene una puntuación entre 0 y 100. A mayor puntuación mayor bienestar. Si la puntuación es inferior a 13 puntos, se debe

considerar aplicar cuestionarios más específicos para el diagnóstico de la depresión.⁶

Por favor, indique para cada una de las cinco afirmaciones cual define mejor como se ha sentido usted durante la últimas dos semanas. Observe que cifras mayores significan mayor bienestar. **Ejemplo:** Si se ha sentido **alegre y de buen humor más de la mitad del tiempo durante las últimas dos semanas**, marque una cruz en el recuadro con el número 3 en la esquina superior derecha.

<i>Durante las últimas dos semanas:</i>	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Más de la mitad del tiempo	Menos de la mitad del tiempo	De vez en cuando	Nunca
1. Me he sentido alegre y de buen humor	5	4	3	2	1	0
2. Me he sentido tranquilo y relajado	5	4	3	2	1	0
3. Me he sentido activo y enérgico	5	4	3	2	1	0
4. Me he despertado fresco y descansado	5	4	3	2	1	0
5. Mi vida cotidiana ha estado llena de cosas que me interesan	5	4	3	2	1	0

Figura 6. Índice de bienestar (WHO-5) versión 1998 de la OMS

C) Tipos de depresión^{7,8,9}:

- **Trastorno depresivo persistente (Distimia).** Es la forma “suave” de la depresión debido a que la sintomatología es más leve. No obstante, la cronicidad de sus síntomas, cuya duración mínima es de dos años, la hace igual de incapacitante. Afecta a niños, adolescentes, adultos y ancianos.
- **Trastorno depresivo mayor (Depresión unipolar).** Es lo que se conoce comúnmente como depresión. Se caracteriza por la presencia de cinco o más síntomas depresivos en un período mínimo de dos semanas. Se diferencia de la depresión bipolar en que sólo existen síntomas depresivos. Afecta a niños, adolescentes, adultos y ancianos.
- **Trastorno bipolar (Depresión bipolar).** Se caracteriza por la presencia de dos fases: una maníaca, de menor duración y en la que el paciente

experimenta síntomas de euforia como alta autoestima, aumento de la energía y comportamiento impulsivo, sensación de grandeza, etc; y una fase depresiva, de mayor duración y en la que se presentan síntomas depresivos. Presenta un componente genético significativo y su terapéutica está orientada a reducir la alternancia entre las fases.

- **Trastorno adaptativo (Depresión reactiva).** Como su nombre indica, la presencia de síntomas depresivos es consecuencia directa de un factor externo (fallecimiento de un familiar, situación laboral desfavorable, etc). La duración de los síntomas se resuelve cuando desaparece o se supera el factor desencadenante.
- **Trastorno de disregulación disruptiva del estado de ánimo.** Aparece en el período comprendido entre los 6 y 18 años y se caracteriza por la presencia de irritabilidad, enfado y arrebatos de comportamiento durante al menos un año. Este nuevo concepto evita la confusión en el diagnóstico de un trastorno bipolar.
- **Trastorno disfórico premenstrual.** Es lo que comúnmente se conoce como síndrome premenstrual en mujeres en edad fértil. Debe incluir síntomas como irritabilidad, tensión o ansiedad, cambios de humor repentinos y síndrome depresivo, esto es, sentimientos de desesperanza y/o pensamientos autocríticos que impidan el funcionamiento de la vida cotidiana.

Dentro de los trastornos mentales, la depresión fue una de las primeras en conocerse y sobre la que se empezó a investigar. Estos estudios no han hecho más que incrementarse a lo largo de los años. A diferencia de otras patologías donde a partir de la etiología se investigan las posibles terapias farmacológicas, en la depresión, ese proceso ha sido a la inversa y ha sido el efecto observado tras el uso de fármacos lo que ha permitido el conocimiento de su etiología. Así, en 1965 Schildkraut postula la teoría monoaminérgica, que sugiere que la depresión se debe a la deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos (Noradrenalina y Serotonina) en el Sistema Nervioso Central

después de observar que con el empleo de los Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) y los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) se elevaban los niveles sinápticos de Serotonina y con ello, se obtenía una mejora de la clínica depresiva; a su vez, esta teoría se respaldó cuando el uso de Reserpina, que reducía los niveles de monoaminas, inducía la depresión. Esta teoría abrió nuevas líneas de investigación y permitió el desarrollo de otros fármacos antidepresivos cuyo mecanismo de acción fuera aumentar estos neurotransmisores. Sin embargo, durante el tratamiento de la depresión se ha observado que, a pesar de que el aumento de los niveles es inmediato al inicio de la terapia, la mejoría clínica no se observa hasta la tercera o cuarta semana de tratamiento, alcanzando su máxima eficacia a las 10-12 semanas, y que la tasa de respuesta al tratamiento es del 60-70% de los pacientes.^{10,11,12}

Para explicar dicho acontecimiento han surgido varias hipótesis, entre otras, relacionadas con los receptores NMDA, los receptores gabaérgicos y, la teoría de la neuroplasticidad. Haciendo referencia a esto último, se ha encontrado en pacientes deprimidos reducciones en el volumen del hipocampo, amígdala y corteza prefrontal así como bajos niveles del Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), cuya función es promover el crecimiento y desarrollo de las neuronas inmaduras así como mejorar la supervivencia y función de las neuronas adultas. Parece que el tratamiento antidepresivo aumenta los niveles de BDNF a largo plazo, pudiendo relacionarse con un incremento en la formación de nuevas neuronas y nuevas sinapsis y, por tanto, de la mejora de la respuesta tras semanas de tratamiento.^{10,11,12}

D) Tratamientos actuales^{9,14}

Terapia no farmacológica

- Psicoterapia

Sesiones individuales en las que el paciente trabaja sus emociones, relaciones y preocupaciones con un psicólogo, un profesional de la salud

mental. Lo idóneo es que para el tratamiento de la depresión se combine la terapia farmacológica con la terapia psicológica y, dentro de esta, destaca la terapia cognitivo conductual y la terapia interpersonal, puesto que ambas mejoran los síntomas depresivos, están estandarizadas y limitadas a 12-16 sesiones.

- **Terapia electroconvulsiva (TEC)**

Consiste en aplicar corrientes eléctricas al cerebro. Requiere de anestesia y de personal sanitario especializado. El tratamiento dura entre 6 y 12 sesiones y es el más rápido y eficaz para la depresión mayor. Sin embargo, el desconocimiento de su mecanismo de acción y la posible pérdida de memoria, aunque reversible, a lo largo del tratamiento la relegan a pacientes que no hayan respondido o no hayan tolerado la terapia antidepresiva farmacológica, que sufran además síntomas psicóticos graves y/o manifiesten una conducta homicida. Es habitual la combinación de la TEC con fármacos antidepresivos, excepto en el caso de Bupropión, por el riesgo de aparición de convulsiones.

Terapia farmacológica

- **Antidepresivos tricíclicos (ATC)**

Son la Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina y Nortriptilina. Su eficacia está relacionada con el bloqueo de la bomba de recaptación de norepinefrina (NET) o las bombas de norepinefrina y serotonina (SERT). Además, algunos también antagonizan los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{1C} reforzando el aumento en los niveles de monoaminas. A pesar de su eficacia presentan efectos secundarios importantes y su sobredosis puede ocasionar coma, convulsiones, arritmias y paradas cardíacas, por lo que no son de primera elección.

- **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)**

Aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno disfórico premenstrual, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos ansiosos y bulimia nerviosa.

Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina y Escitalopram pertenecen a este grupo farmacológico y se consideran el tratamiento de primera línea para el trastorno depresivo mayor por presentar mejor relación eficacia-tolerabilidad. Basan su mecanismo de acción en la teoría monoaminérgica ya que actúan aumentando los niveles de serotonina al inhibir, selectivamente y reversiblemente, los receptores presinápticos recaptadores de serotonina (SERT).

Aunque no todos presentan las mismas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, sí presentan reacciones adversas similares, destacando las molestias gastrointestinales, que suelen ser leves y transitorias. Se pueden emplear en monoterapia o en combinación con otros psicofármacos a excepción de los inhibidores de la monoaminoxidasa por riesgo de síndrome serotoninérgico. Sertralina y Escitalopram son los más empleados en adultos debido a sus menores interacciones con citocromos hepáticos.

- **Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)¹³**

Como su nombre indica, inhiben a la enzima monoaminoxidasa, que metaboliza a la Serotonina, norepinefrina en el espacio sináptico (también a la dopamina, de ahí su uso en el tratamiento del parkinson). Al impedir la eliminación de las monoaminas, se aumentan sus niveles y mejora la depresión. Existen dos tipos de IMAO, los que inhiben a la enzima de forma reversible, como la Moclobemida, y los que la inhiben irreversiblemente, y en consecuencia, producen más efectos secundarios como la Fenelzina, Iproniazida y Tanilcipromina. Por sus efectos adversos, similares a los antidepresivos tricíclicos, sus restricciones alimentarias

(alimentos ricos en Tiramina) y sus interacciones con otros medicamentos (Petidina y otros antidepresivos), son relegados a la segunda línea de tratamiento.

- **Inhibidor selectivo de la recaptación de Noradrenalina**

La Reboxetina es un antagonista selectivo de la recaptación de Noradrenalina a nivel presináptico.

- **Inhibidor selectivo de la recaptación de Noradrenalina y Serotonina**

La Duloxetina y la Venlafaxina actúan inhibiendo al SERT pero, además, inhiben al transportador de Norepinefrina de manera dosis-dependiente. Son eficaces en el tratamiento de la depresión asociada a dolor neuropático de diabetes y dolor crónico físico.

- **Activador noradrenérgico y serotoninérgico específico**

Indicada para el tratamiento de los síntomas de ansiedad o insomnio, la Mirtazapina por el bloqueo de los receptores de serotonina 5HT_{2A} y 5HT₃ postsinápticos también se emplea en la terapia conjunta con otro antidepresivo para aumentar su eficacia y reducir sus efectos adversos.

- **Otros fármacos antidepresivos**

Agomelatina. Agonista de los receptores de melatonina M₁ y M₂ con acciones antidepresivas debidas al antagonismo de los receptores 5HT_{2C}. Es una opción para el tratamiento de pacientes que presentan problemas en el ciclo del sueño. Destaca también por reforzar la neurogénesis, y el BDNF así como disminuir la liberación de glutamato, y como consecuencia, el estrés, muy relacionado con la patología depresiva. (hepatotoxicidad)

Esketamina. Es un antagonista de los receptores de glutamato NMDA que está aprobado por la FDA como tratamiento antidepresivo en la depresión resistente a tratamientos convencionales. Se administra por vía intranasal a dosis sub-anestésicas.

Vortioxetina. Antidepresivo de última generación con mecanismo de acción multimodal ya que actúa en cinco dianas farmacológicas distintas: bloquea la recaptación de la serotonina a través del bloqueo del SERT, antagoniza el canal iónico 5HT₃, es agonista parcial de 5HT_{1A}, 5HT_{1B/B} y antagonista de 5HT₇. Varios estudios han evaluado su eficacia a corto y largo plazo para la mejora clínica de los síntomas afectivos, cognitivos y somáticos del trastorno depresivo mayor, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento habitual, pacientes de edad avanzada con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y pacientes con TDM junto a altos niveles de ansiedad. Además, no afecta al deseo sexual, a diferencia de otros antidepresivos.

Brexanolona. Es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA-A. Está aprobado por la FDA como fármaco de elección para el tratamiento de la depresión postparto por vía intravenosa.

Trazodona. Es un fármaco cuyo mecanismo de acción e indicación varían en función de la dosis. A dosis medias/altas bloquea la recaptación de serotonina (SERT) y antagoniza los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} empleándose para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, a dosis bajas el antagonismo de 5HT_{2A} así como el antagonismo de los receptores histaminérgicos H₁ y adrenérgicos alfa 1 producen sueño o sedación, de ahí que se emplee como hipnótico. Puede emplearse para prevenir el insomnio causado por los ISRS y potenciar el efecto antidepresivo de éste.

Bupropión. Inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina (NET). En cuanto a sus beneficios, resulta eficaz en el tratamiento de la adicción de la nicotina, es poco frecuente que cause

disfunción sexual, reduce la fatiga y mejora los síntomas cognitivos de la depresión. Contraindicada en pacientes con trastorno de conducta alimentaria por riesgo de crisis comicial en personas con bajo peso corporal.

Mianserina. Es un antidepresivo tetracíclico que bloquea receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}, 5HT_{2C} y 5HT₃; pero también bloquea receptores adrenérgicos alfa 1, alfa 2 y los receptores histaminérgicos H₁. Suele emplearse en el tratamiento de la depresión como potenciador del efecto antidepresivo de Venlafaxina o ISRS. Es mejor tolerado que los antidepresivos tricíclicos y raramente causa disfunción sexual.

La elección de un fármaco u otro dependerá de la respuesta y tolerabilidad obtenida por parte del paciente. No hay suficientes evidencias ni un protocolo definido sobre cuál es mejor que otro. Sin embargo, se prefieren por sus menores efectos adversos y su buena respuesta en pacientes de 25-64 años los ISRS y los ISRN como fármacos de primera línea en monoterapia. Posteriormente, si no se observa respuesta o remisión se debe retirar el fármaco de forma gradual por otro antidepresivo o empezar la terapia combinada.

En el caso de los niños y adolescentes, la elección terapéutica es más compleja. La FDA ha autorizado el uso de la fluoxetina a partir de los 8 años y del Escitalopram a partir de los 12 junto con psicoterapia. En esta población es clave el seguimiento de la evolución clínica por parte de los familiares y personal sanitario puesto que la tasa de auto-lesiones es alta y puede que se desencadenen síntomas maníacos indicando un posible trastorno bipolar.

En mujeres embarazadas y lactantes el uso de antidepresivos debe valorarse según el cociente beneficio-riesgo. El riesgo de no recibir terapia antidepresiva puede afectar tanto a la madre como al recién nacido. La Fluoxetina y Sertralina son los más seguros. Éste último especialmente en la lactancia, puesto que su excreción a través de la leche es escasa.

“La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”- OMS¹⁷. Esta inclusión de la salud mental dentro del concepto de salud ha incrementado no solo la inversión en atención primaria sino la divulgación y la conciencia social acerca de la depresión y la ansiedad, principalmente. La depresión ha sido un tema de gran interés a lo largo de todo 2023, como se puede comprobar en la figura 7. Más del 50% de las búsquedas contienen depresión como término de búsqueda en Google España, observándose un pico de consultas en los meses de invierno, ya que este suele ser un factor externo desencadenante de la enfermedad.¹⁶



Figura 7. Resultado anual (2024) de la búsqueda del término “depresión” en Google Trends España.

El interés social, el gasto a nivel de atención primaria y a nivel farmacéutico, así como una prevalencia en aumento hacen que la búsqueda de tratamientos alternativos o potenciadores de la terapia convencional para la depresión mayor sea de gran interés. En esta revisión sistemática se pretende aclarar si el ácido fólico es eficaz en el tratamiento de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

A través del análisis exhaustivo y comparativo de los trabajos recuperados en la base de datos bibliográfica MEDLINE (Pubmed) se pretende aclarar, mediante una revisión sistemática, la eficacia del ácido fólico en la depresión.

En primer lugar, se estableció la población, la intervención y el resultado del estudio y, tras consultar el DeCS Server, se aceptó “Depression”, “Folic Acid” y “Treatment Outcome” como los términos de búsqueda que debían incluir los trabajos en el título y/o en el resumen. De manera que la ecuación de búsqueda final fue:

"Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract]) AND ("Depression"[MeSH Terms] OR "Depression"[Title/Abstract]) AND ("Folic Acid"[MeSH Terms] OR "Folic Acid"[Title/Abstract])

Como se puede observar se empleó “Treatment Outcome” y no “Efficacy” como descriptor para la intervención del estudio. Esto se debe a que se buscaba un enfoque más integral sobre el efecto del ácido fólico en los pacientes con depresión que incluyera, no sólo si existía una relación positiva o negativa entre la intervención y la enfermedad, sino también si mejoraba la calidad de vida del paciente y/o si provocaba algún efecto adverso.

Para la selección final de los artículos se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Artículos publicados en revistas originales y revisadas por pares.
- Estudios en humanos.
- Artículos donde la patología fuera la depresión.
- Artículos cuya intervención consistiera en el análisis de los niveles de folato o la administración de ácido fólico o folato.
- Estudios cuyo objetivo concuerde con el del presente trabajo final de grado.

Criterios de Exclusión:

- Artículos no redactados en el idioma materno, el castellano, o en su defecto, en inglés, el idioma universal.

- Estudios con multivitamínicos o administración de ácido fólico junto con otras vitaminas.
- Artículos sin acceso al texto completo.

RESULTADOS

Aplicando la ecuación de búsqueda descrita anteriormente en el apartado de Material y Métodos, se recuperaron 65 referencias, todas ellas a través de la base de datos en ciencias de la salud Medline (vía Pubmed). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de los 65 trabajos solo 13 fueron sujeto de estudio y se analizaron para la presente revisión sistemática.

Más de la mitad de los trabajos se ajustaron al diseño de ensayo controlado aleatorizado. Y La población de estudio fue, en su mayoría, adultos siendo el número de mujeres superior al de los hombres. Esto se explica con la mayor susceptibilidad de este sexo a padecer trastorno depresivo mayor, en una proporción de 2-3 veces mayor en comparación con los hombres, y en los dos estudios analizados cuya patología fue la depresión posparto.

El tipo de depresión más estudiado fue la depresión unipolar, ocupando el 62% de los artículos, seguido de la depresión posparto, la depresión bipolar y la distimia. Y la media obtenida para el periodo de seguimiento de los pacientes fue de 7 semanas.

Tanto la enfermedad, la gravedad de la misma, así como la respuesta a la intervención fue valorada en su mayoría a través de los criterios DSM en sus múltiples versiones y la escala Hamilton, respectivamente. Siete estudios incluyeron el uso de otras escalas: 3 emplearon la escala QIDS, 2 la escala MADRS, 2 la escala BDI, 1 la escala POMS, 1 la escala CGI y 1 la escala SDS.

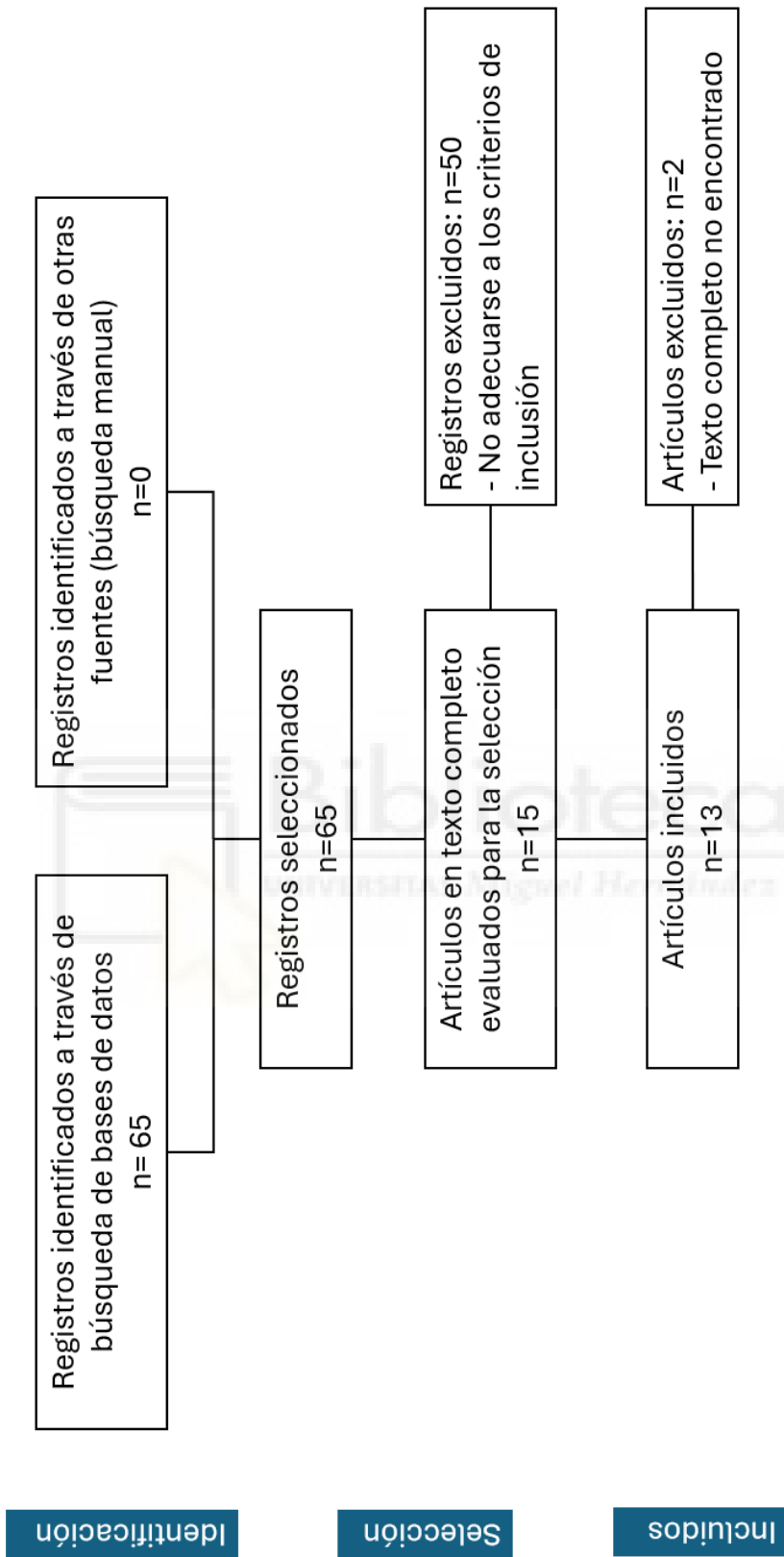


Figura 8. Identificación y selección de estudios para la elaboración de la revisión sistemática

AUTOR, AÑO	DISÑO	PAÍS	POBLACIÓN	PATOLOGÍA	INTERVENCIÓN	SEGUIMIENTO	VALORACIÓN DEPRESIÓN	RESULTADOS OBTENIDOS
Jin Yan et al (2017)	Estudio de cohortes	China	embarazadas (n=1592)	Depresión posparto	Suplementación AF durante el embarazo	Posparto	SDS	La suplementación con FA durante >6 meses disminuye prevalencia de DPP
John R Geddes et al (2016)	Ensayo aleatorizado controlado	Reino Unido	H/M > 16 años (n=202)	Depresión bipolar	Adición de AF y/o lamotrigina al tto con Quetiapina	12 semanas	QIDS-SR16 HAM-D24 DSM-IV	- Interacción FA y Lamotrigina - Eficacia Quetiapina + Lamotrigina en depresión bipolar
E M Tunbridge et al (2017)	Estadístico y pruebas post hoc	Reino Unido	H/M > 16 años	Depresión bipolar	Análisis de los resultados del estudio CEQUEL	-	-	Los efectos adversos de la administración conjunta de FA y Lamotrigina no son de tipo farmacocinéticos
Ashkan Heshmatzade et al (2008)	Artículo	Irán	-	Depresión posparto	Resumen de los resultados de varios estudios	-	-	- Recaídas y baja respuesta al tto con niveles de FA bajos. - Homocisteína alta en embarazadas relacionada con recaídas. - Mejora clínica con la adición de FA a Fluoxetina.
A Coppen et al (2000)	Ensayo aleatorizado controlado	Reino Unido	H/M >18 años (n=109)	Depresión	Adición AF al tto con Fluoxetina	10 semanas	DSM-III HAM-D	FA reduce efectos adversos y síntomas depresivos en mujeres
George I Papakostas et al (2012)	Ensayo aleatorizado controlado	EE.UU.	H/M 18-65 años (n=148)	Depresión	Adición de L-metilfolato al tto con ISRS	60 días	QIDS-SR HAM-D CGI	Aumento eficacia de los ISRS con la adición de 15mg/día de L-metilfolato
Andrew A Nierenberg et al (2017)	Registro abierto de prueba de concepto	EE.UU.	H/M 18-75 años (n=10)	Depresión bipolar	Adición de AF al tto antidepressivo	6 semanas	DSM-IV QIDS-SR HAM-D MADRS	FA + fármaco antidepressivo reduce sintomatología depresiva
Ramakrishnan Venkatasubramanian et al (2013)	Ensayo aleatorizado Controlado	India	M 18-45 años (n=42)	Depresión	Adición de AF al tto con Fluoxetina	6 semanas	HAM-D BDI	Reducción de la sintomatología depresiva con la mayor dosis de AF
Murray Alpert et al (2003)	Ensayo multicéntrico	EE.UU.	H/M >60 años (n=22)	Depresión	Evaluación de la eficacia de los ISRS y ATC en función de los niveles basales de AF	12 semanas	DSM-III HAM-D POMS	Mejora en la respuesta de los ISRS con niveles basales altos de AF
A J Levitt et al (1998)	Ensayo Aleatorizado controlado	Canadá	H/M 18-65 años (n=25)	Depresión	Evaluación de la eficacia de Desipramina en función de los niveles de T3, T4 y FCR en glóbulos rojos	4 semanas	HAMID MADRS BDI	- Mejora de la respuesta a Desipramina con niveles altos de FCR. - Los niveles de T4 y T3 no influyen en la respuesta
Jyoti Singh et al (2016)	Artículo	India	H 50 años	Depresión	Evaluación de la relación entre la neuroplasticidad de los bulbos olfativos y la depresión	2 semanas	HAM-D	La disfunción olfativa como marcador fenotípico de déficit de FA en la depresión
Gustavo Resler et al (2008)	Ensayo aleatorizado controlado	Venezuela	H/M 21-58 años (n=27)	Depresión	Adición AF al tto con Fluoxetina	6 semanas	HAM-D	La adición de AF aumenta la respuesta antidepressiva
Jonathan E Alpert et al (2002)	Ensayo prospectivo abierto	EE.UU.	H/M 26-68 años (n=22)	Distimia	Adición AF al tto con ISRS	8 semanas	DSM-IV	Aumento de la respuesta antidepressiva con la adición de AF

Figura 9. Tabla resumen de los trabajos seleccionados para la elaboración de la revisión sistemática

DISCUSIÓN

Jin Yan et al (2017)¹⁸ recopilaron los síntomas depresivos de 1592 mujeres chinas a través de SDS a los 6-12 semanas después de haber dado a luz con tal de evaluar la asociación de la duración de la suplementación con ácido fólico durante el embarazo y el riesgo de sufrir depresión posparto. Tras observar que las mujeres que tomaron ácido fólico durante más de seis meses eran mayores, tenían un mayor nivel educativo y mejores ingresos ($p < 0,01$) se realizó el PSM, un ajuste de proporción 1:1 con el objetivo de evitar en la comparación terapéutica las diferencias socioeconómicas entre las participantes. De esta manera, se excluyeron 390 mujeres y se dividió al resto en dos grupos:

- 601 tomaron ácido fólico durante el embarazo en un período inferior o igual a los 6 meses.
- 601 tomaron ácido fólico durante el embarazo en un periodo superior a los 6 meses.

Basaron su estudio de cohortes en la relación negativa del folato con los niveles de homocisteína en plasma. Dado que el folato participa en la transformación de la homocisteína en 5-adenosilmetionina, necesaria a su vez para la síntesis de serotonina, dopamina y norepinefrina, si hay bajos niveles de folato la conversión no es posible, provocando una acumulación de la homocisteína y bajos niveles de monoaminas, lo que se traduce en la aparición de síntomas depresivos según la teoría monoaminérgica.

Los resultados mostraron que sí existe una asociación entre el ácido fólico y la depresión ($OR=0,76$) y que la suplementación del mismo durante más de 6 meses en mujeres embarazadas disminuía el riesgo de padecer depresión posparto (IC 95%, $p < 0,05$) independientemente de aplicar el PSM. Cabe destacar que en este estudio sólo se incluyó a mujeres que tomaron suplementos de ácido fólico

Duration of FA Supplementation	OR ^a	95% CI	P ^b
≤6 months	1		
>6 months	0.76	0.59–0.98	0.037

Figura 10. Asociación entre la duración de la suplementación de ácido fólico durante el embarazo y el riesgo de DPP en el

durante el embarazo y se excluyó a las que sólo lo tomaron en el período preconcepcional.

No obstante, se ha de tener en cuenta el posible sesgo de recuerdo al recabar los datos 6-12 meses post-parto y que no se midieron los niveles séricos de folato y homocisteína.

John R Geddes et al (2016)¹⁹ llevaron a cabo CEQUEL, un ensayo aleatorizado controlado con placebo, de doble ciego, paralelo y factorial 2x2; en el que se pretende evaluar si la terapia antidepresiva de Quetiapina se potencia con la adición de Lamotrigina; y si la adición de ácido fólico en monoterapia con Quetiapina o en la combinación Lamotrigina + Quetiapina mostraba beneficios clínicos para el trastorno bipolar I o II diagnosticado según criterios DSM-IV.

Tras alcanzar la dosis final de 150 mg o 300 mg de Quetiapina, 101 pacientes recibieron Lamotrigina y 101 placebo. De manera que:

- Grupo 1: Lamotrigina + placebo de ácido fólico
- Grupo 2: placebo de Lamotrigina + ácido fólico
- Grupo 3: Lamotrigina + ácido fólico
- Grupo 4: placebo Lamotrigina + placebo ácido fólico

Las dosis empleadas de ácido fólico fueron de 500g/día y la dosis final de 200mg/ día de Lamotrigina variaban en función de si el paciente tomaba Valproato (100mg/día de Lamotrigina) o anticonceptivos (400mg/día de Lamotrigina). Los resultados, evaluados con las variaciones en las puntuaciones de la escala QIDS-SR16 sólo fueron significativamente mejores en el grupo que recibió Lamotrigina ($p=0,017$) al final del tratamiento.

	Adjusted mean difference (95% CI)	p value
Placebo vs lamotrigine		
12 weeks (± 2 weeks)	-1.73 (-3.57 to 0.11)	0.066
22 weeks (± 2 weeks)	-1.87 (-3.92 to 0.17)	0.072
52 weeks (± 2 weeks)	-2.69 (-4.89 to -0.49)	0.017
Placebo vs folic acid		
12 weeks (± 2 weeks)	0.75 (-1.16 to 2.66)	0.441
22 weeks (± 2 weeks)	0.17 (-1.97 to 2.30)	0.878
52 weeks (± 2 weeks)	-0.92 (-3.20 to 1.35)	0.423

Figura 11. Resultados del estudio a la semana 12, 22 y 52 junto con su valor *p*

Además, en la semana 12 se observó una posible interacción entre la Lamotrigina y el ácido fólico que explicaría una reducción en la eficacia de la adición de la Lamotrigina a la Quetiapina; esto explica que entre el grupo 2 y el grupo 3 no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de QIDS-SR16 mientras que para el grupo 1 y 4 sí. Por tanto, se concluye que existe un beneficio en la terapia conjunta de Quetiapina y Lamotrigina sin la adición de ácido fólico para el tratamiento de la depresión bipolar. Cabe destacar que hubo una gran tasa de abandonos en la semana 52.

Finalmente se plantean dos hipótesis que expliquen dicha interacción:

- Que la Lamotrigina y el ácido fólico se unieran al mismo receptor o enzima debido a que la Lamotrigina actúa como un antagonista del ácido fólico.
- Que sea una interacción farmacocinética en la que el ácido fólico disminuye la absorción intestinal de la Lamotrigina.

Y la necesidad de realizar más estudios que den respuesta a dichos planteamientos. Un año después, **E M Tunbridge et al (2017)**²⁰ analizaron estadísticamente los resultados del estudio CEQUEL y concluyeron que la interacción observada no era de tipo farmacocinética puesto que la

concentración de Lamotrigina no variaba entre los individuos que tomaron ácido fólico y los que no. Y que esa reducción de su eficacia podría explicarse en los bajos o nulos niveles de fármaco encontrados en algunos participantes por posible falta de adherencia terapéutica.

Sin embargo, esto no explicaba la interacción encontrada. Sugirieron la hipótesis, y la necesidad de estudios que la respaldasen, de una variación genética de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) que daría lugar a una enzima menos activa, que metaboliza menos homocisteína y, por tanto, se produce menos Glutathión, metabolito que protege al cerebro del daño oxidativo. De ahí la posible interacción con Lamotrigina, cuyo mecanismo de acción parece también estar implicado en la neuroplasticidad y no sólo en los canales de sodio dependientes de voltaje.

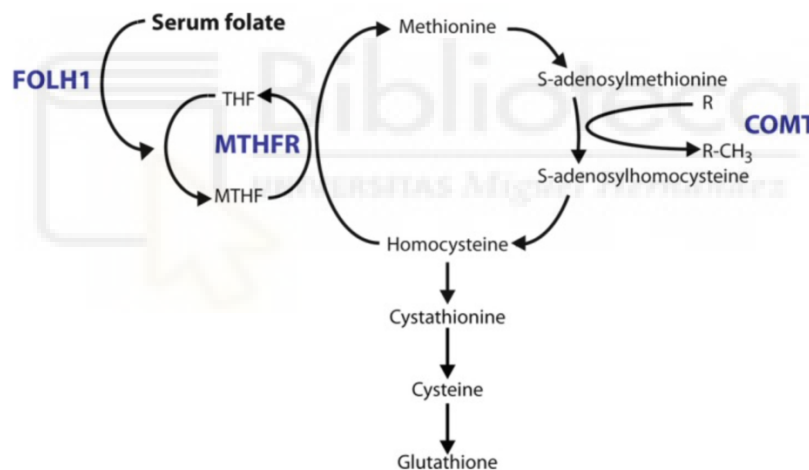


Figura 12. Ciclo de un solo carbono

Ashkan Heshmatzade et al (2008)²¹ en su artículo sobre la depresión expone la evidencia encontrada de varios estudios. La mitad de las mujeres con depresión post-parto había sufrido antes o durante el embarazo algún episodio de depresión y más de la mitad de las que experimentaron depresión antes de quedarse embarazada volvió a deprimirse durante el embarazo. También comenta que bajos niveles de folato en plasma, suero o glóbulos rojos es común en enfermedades depresivas graves y que altos niveles de homocisteína plasmática, también observados en pacientes deprimidos, resulta ser un marcador funcional del déficit de ácido fólico. Además, aquellos pacientes que

no presentan niveles normales de este metabolito presentan una tasa de recaída mayor. Por último, en este artículo también se hace referencia al ensayo clínico que se detalla a continuación.

A Coppen et al (2017)²² para su ensayo clínico reclutó a 109 pacientes diagnosticados con depresión según la escala DSM-II y con una puntuación mayor o igual a 20 en la escala Hamilton, lo que equivale a una depresión severa o muy severa. Además, como criterio de inclusión los pacientes debían haber experimentado un nuevo episodio depresivo al menos 6 meses antes del inicio del estudio. 51 pacientes recibieron 20 mg/día de Fluoxetina y 500 μ g/día de ácido fólico. Por otro lado, 58 pacientes recibieron la misma dosis de Fluoxetina junto con placebo. En ambos grupos había más mujeres y la edad media fue de 42 y 44 años, respectivamente. El seguimiento fue semanal durante las 6 primeras semanas y a la semana 10 del tratamiento. Al finalizar el estudio ambos grupos mejoraron su clínica. Tanto hombres como mujeres rebajaron su puntuación en la escala Hamilton. Sin embargo, en las mujeres del grupo que recibió ácido fólico se consiguió la remisión de la enfermedad, mientras que para los hombres del mismo grupo, así como para hombres y mujeres que recibieron el placebo, seguían presentando depresión, aunque de forma leve.

En resumen, casi todas las mujeres tuvieron una buena respuesta al tratamiento con ácido fólico mientras que los hombres no obtuvieron ninguna ventaja ($p < 0,05$). Además, con la combinación, los valores HAM-D de las mujeres se redujo a más del 50% ($p < 0,001$) y en el 21% de ellas disminuyó la homocisteína plasmática. La peor respuesta y la falta de cambios en los niveles de homocisteína en hombres parece indicar la necesidad de una mayor dosis de ácido fólico en este sexo para obtener los mismos resultados que las mujeres.

George I Papakostas et al (2012)²³ basa su estudio en la administración de L-metilfolato, la forma biológicamente activa del ácido fólico y la única que consigue atravesar la barrera hematoencefálica. L-metilfolato regula la formación de tetrahidrobiopterina (BH4) que activa a las enzimas triptófano hidroxilasa y tirosina hidroxilasa implicadas en la síntesis de monoaminas, de ahí su relación con la depresión mayor. El estudio consistió en dos pruebas: una con una menor

dosis de L-metilfolato, de 7,5 mg/día; y otra con una mayor, de 15mg/día; y en un diseño paralelo (Grupo A, B y C) y secuencial (fase 1 y fase 2) para ambas pruebas.

- Grupo A: L-metilfolato durante 60 días
- Grupo B: placebo durante 30 días (fase 1) y después L-metilfolato durante 30 días (fase 2)
- Grupo C: placebo durante 60 días

Todos los grupos tenían como base el tratamiento con un ISRS. Como criterios de inclusión, los pacientes debían tener entre 18 y 65 años, cumplir con diagnóstico de depresión mayor según los criterios de DSM-IV, una puntuación mayor o igual a 12 en QIDS-SR y una situación de no respuesta o respuesta parcial al ISRS. Además, debían haber recibido tratamiento con un ISRS durante al menos 8 semanas y que la dosis del mismo se hubiera mantenido estable en las últimas 4 semanas del inicio del tratamiento.

En la prueba 1 no se observó una diferencia significativa ni en la eficacia ni en los efectos adversos entre la combinación de L-metilfolato y el ISRS frente a la monoterapia. Sin embargo, en la prueba 2, donde se aumentó la dosis de L-metilfolato (MTHF), tampoco se observaron diferencias en reacciones adversas pero sí en la eficacia; concretamente en las tasas de respuesta ($p=0,04$), grado de mejora en HAM-D ($p=0.05$), puntuación QIDS-SR ($p=0,04$) y escala de gravedad CGI ($p=0,01$)

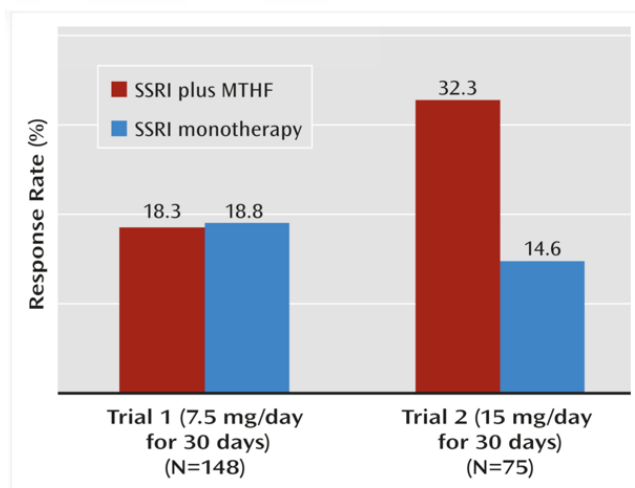


Figura 13. Comparativa del porcentaje de respuesta de la suplementación de MTHF a la terapia con ISRS con respecto al grupo placebo

Andrew A Nierenberg et al (2017)²⁴ el polimorfismo MTHFR C677T es más probable que lo presenten personas deprimidas. Como consecuencia el ácido fólico no se convierte en su forma activa de L-metilfolato. 10 pacientes diagnosticados con depresión bipolar según DSM-IV, con puntuación de 15 en QIDS-SR y con un episodio depresivo mayor al inicio del estudio participaron en este registro abierto no controlado en el que se añadieron 15 mg/día de L-metilfolato al tratamiento base durante seis semanas, con control de evolución de síntomas a través de MADRS cada 2 semanas. 8 pacientes finalizaron el estudio y todos obtuvieron valores de MADRS inferiores o iguales a 10 ($p=0,027$ $p<0,05$).

Ramakrishnan Venkatasubramanian et al (2013)²⁵ 42 mujeres con niveles de hemoglobina superiores a 10g% (descartada la anemia macrocítica), que toleran la Fluoxetina, que presentan depresión moderada o grave (HAMD mayor o igual a 19) fueron aleatorizadas en dos grupos:

- Grupo I: 1,5 mg/día ácido fólico + 20mg Fluoxetina
- Grupo II: 5 mg/día ácido fólico + 20mg fluoxetina

A partir de la tercera semana mejoró la sintomatología de ambos grupos. No obstante, 11 pacientes del grupo II respondieron vs 6 pacientes del grupo I ($p=0,04$) considerándose respuesta a una reducción de la puntuación del 50% en la escala Hamilton o en la escala BDI. Y, 7 pacientes del grupo II vs a 2 del grupo I remitieron ($p=0,03$) considerándose remisión una HAM-D <8 o una BDI<9. Además, no se notificaron efectos adversos por el uso del ácido fólico. No es seguro afirmar que 5mg/día de ácido fólico sean seguros en el tratamiento de la depresión junto con la Fluoxetina debido al pequeño tamaño muestral, la falta de un ensayo controlado con placebo y el hecho de que las pacientes del grupo I habían experimentado más episodios depresivos previos que las del grupo II.

Murray Alpert et al (2003)²⁶ basan su estudio en la teoría de que la vitamina B12 participa en el paso del ácido fólico de su forma inactiva a su forma activa. De manera que déficits de vitamina B12 aumentan los niveles del ácido

fólico inactivo dando lugar a un falso negativo en déficit de ácido fólico. Por lo que la administración de vitamina B12 debe ir acompañada de la de ácido fólico. En las poblaciones geriátricas es frecuente tanto la depresión como la demencia, ambos asociados al déficit de folato. En este ensayo multicéntrico se comparó la seguridad y eficacia de la Nortriptilina (ATC) y la Sertralina (ISRS) en ancianos deprimidos (según criterios DSM-II y con HAMD mayor o igual a 18) y se analizaron también los niveles de folato al inicio y al final del tratamiento.

De los 22 pacientes que participaron, 73% presentaban depresión recurrente y el 78% depresión moderada frente al 22% que presentaba depresión grave.

Los niveles de folato en todos eran normales al inicio del estudio pero aquellos que partieron de niveles más altos respondieron mejor a la Sertralina, especialmente en la escala POMS-D ($p < 0,05$) puesto que para la escala HAMD se obtuvo una $p < 0,10$. Esta diferencia puede explicarse a que la escala POMS-D es más subjetiva que la Hamilton pero no se puede afirmar debido al pequeño tamaño muestral. En ningún caso la asociación de altos niveles de folato y la mejora de la eficacia de Nortriptilina no fue evidente para ninguna de las escalas empleadas.

A J Levitt et al (1998)²⁷ buscaban relacionar la función tiroidea con los niveles de folato en los glóbulos rojos (FCR). Como las hormonas tiroideas están implicadas en el metabolismo de las vitaminas del grupo B, entre ellas el ácido fólico (vitamina B9) era posible que al administrar T4 esto provocara una disminución en los niveles de ácido fólico en los glóbulos rojos (FCR) y que, por el contrario, la administración de T3 aumentaría los niveles de FCR al reducir los niveles de T4. Para ello, 25 pacientes con depresión y una puntuación de HAMD > 16 sin contraindicaciones para la Desipramina (ATC) pero que no la hayan empleado al menos 2 semanas antes al inicio del estudio y que no hayan estado en tratamiento con fármacos para el tiroides, fenitoína ni psicótopos (Excepto benzodiazepinas) fueron aleatorizados en un ensayo controlado con placebo en tres grupos:

- Grupo 1: 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ T4 + Desipramina
- Grupo 2: 37,5 $\mu\text{g}/\text{día}$ T3 + Desipramina
- Grupo 3: placebo + Desipramina

A las 4 semanas de tratamiento se observó que 14 pacientes respondieron al tratamiento (HAM-D inferior o igual a 8) mientras que 11 no lo hicieron. Los que respondieron presentaban niveles de FCR mayores ($p < 0,03$ para la escala Hamilton y $p < 0,05$ para la escala MADRS) pero los niveles de T3 y T4 no varió entre los que respondieron y los que no. Por tanto, la FCR se relaciona negativamente (cuando una sube la otra baja) con las puntuaciones de las escalas de gravedad de la depresión, pero dicha relación parece ser independiente de la función tiroidea.

Change variable	Responders (n = 14)	Non- responders (n = 11)	t-Test	
			t-Value	P
Absolute change				
Red cell folate	49.8 \pm 66.7 ^a	- 18.7 \pm 67.2	-2.5	< 0.02
T3	0.04 \pm 0.6	0.22 \pm 0.8	0.6	n.s.
T4	2.0 \pm 51.4	5.6 \pm 54.7	0.2	n.s.
Percent change				
Red cell folate	10.6 \pm 14.2	-2.1 \pm 17.0	-2.0	0.05
T3	5.9 \pm 25.1	16.4 \pm 43.1	0.8	n.s.
T4	2.8 \pm 45.2	2.9 \pm 52.4	0.0	n.s.

^aNumbers are mean \pm S.D.

Figura 14. Resultados observados en el estudio de los niveles de FCR, T3 y T4

Jyoti Singh et al (2016)²⁸ en su artículo exponen el caso de un hombre de 50 años al que se le diagnostica depresión tras presentar la sintomatología característica de la enfermedad durante 11 meses (HAM-D=17). Además, tras el primer mes empieza a perder el olfato hasta llegar a la anosmia. Se le prescribe un tratamiento de 20mg/día de Escitalopram y 0,25 mg/día de Clonazepam en caso de crisis. La mala respuesta al tratamiento hizo que se suspendiera y se implantara una nueva de 300mg/día de Bupropión, al cual responde, aunque de forma leve. Se añaden 7,5 mg/día de folato puesto que en la analítica se observaron bajos niveles de éste y de vitamina B12. 2 semanas después mejoran síntomas depresivos (HAM-D=7), olfato, gusto y libido. Se concluye que existe

una correlación negativa entre la densidad neuronal de la habénula y los síntomas depresivos y que, el folato no solo influye sobre la síntesis de los neurotransmisores responsables de la depresión sino también sobre la neuroplasticidad de los bulbos olfativos. De manera que, la disfunción olfativa podría ser un marcador fenotípico de la deficiencia de folato en la depresión resistente al tratamiento.

Gustavo Resler et al (2008)²⁹ realizaron un ensayo aleatorizado controlado con placebo y con grupo control. El ensayo, con una duración de 6 semanas, contó con 27 pacientes que participaron se dividieron en 2 grupos:

- Grupo I: 14 recibieron 20 mg/día fluoxetina + 10 mg/día ácido fólico
- Grupo II: 13 recibieron 20 mg/día Fluoxetina + 10 mg/día placebo

La gravedad de los síntomas a lo largo del estudio fue evaluada cada 2 semanas a través de la escala HAM (semana 0, semana 2, semana 4 y semana 6) mientras que los niveles plasmáticos de ácido fólico, homocisteína y vitamina B12 únicamente se determinaron al inicio y al final del tratamiento. Además, hubo un tercer grupo, el grupo control formado por 15 pacientes.

Aunque 20 pacientes completaron el estudio, los 7 que abandonaron mostraron una mejoría parcial a la semana 3 con una reducción en la escala HAM-D del 30%. Tanto el grupo que recibió ácido fólico como el que recibió placebo mostraron una reducción en la puntuación de HAM-D. Sin embargo, los tratados con ácido fólico obtuvieron una reducción mayor, concretamente de 7,43 frente a 11,43 puntos ($p=0,04$).

En cuanto a los valores de ácido fólico y homocisteína, a pesar de que al inicio del estudio no había diferencias significativas entre ambos grupos, al finalizar, el ácido fólico aumentó y la homocisteína se redujo en aquellos que recibieron 10 mg/día de ácido fólico ($p=0,02$). En cuanto a la vitamina B12 no hubo cambios significativos entre los grupos.

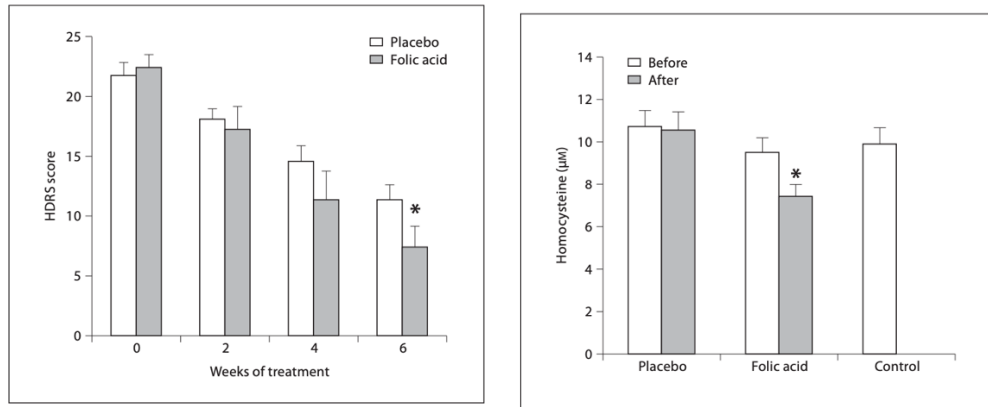


Figura 15 (izquierda). Resultados de la puntuación HDRS a la semana 0, 2, 4 y 6 del estudio, comparativa entre grupo I y II.

Figura 16 (derecha). Niveles de homocisteína obtenidos al inicio y al final del estudio en cada grupo

En este estudio también se midieron los niveles de Serotonina (5-HT) en los linfocitos para observar la relación entre el ácido fólico y el tratamiento antidepresivo con el sistema inmunitario de personas deprimidas. Los resultados mostraron que la administración de fluoxetina, independientemente de la suplementación de ácido fólico, reduce los niveles de 5-HT en estas células inmunitarias posiblemente por el bloqueo del transportador.

El ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), producto del metabolismo del 5-HT fue menor en el grupo tratado con ácido fólico que en el grupo placebo ($p=0,04$) posiblemente por un efecto protector del ácido fólico a dicha reacción.

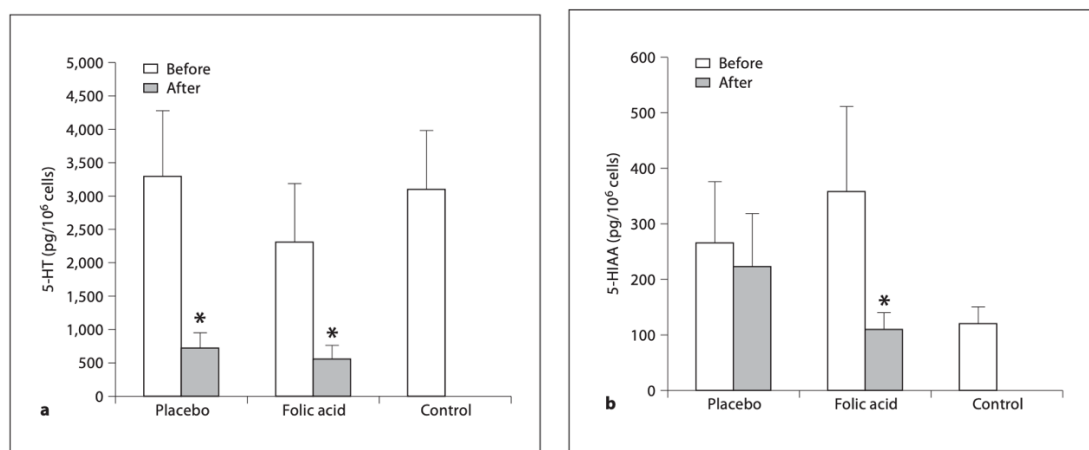


Figura 17 (izq). Niveles de 5-HT obtenidos al inicio y al final del estudio para cada grupo

Figura 18 (der). Niveles de 5-HIAA obtenidos al inicio y al final del estudio para cada grupo

Jonathan E Alpert et al (2002)³⁰ en un ensayo prospectivo abierto de 8 semanas. En su estudio hablan sobre la relevancia del ácido fólico en la depresión. Se sabe que hay más tasas de encontrar bajos niveles de folato o de su forma activa (MTHF) en los glóbulos rojos de pacientes deprimidos e incluso se ha asociado ese déficit con 2 subtipos de depresión: la melancólica en pacientes ambulatorios y la endógena en pacientes hospitalarios. También plantean las dos hipótesis que existen de los mecanismos por los cuales el ácido fólico estaría relacionado con la depresión:

- Hipótesis 1: bajos niveles de folato provocan bajos niveles de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo, lo que conduce a la depresión.
- Hipótesis 2: bajos niveles de folato provocan altos niveles de homocisteína, y a su vez, bajos niveles de S-adenosilmetionina (SAME) en el sistema nervioso central, fundamental para los procesos de metilación, lo que conduce a la depresión.

Veintidós adultos (59% mujeres) con depresión mayor según DSM-IV participaron en el estudio. Estos pacientes habían reportado refractariedad a mínimo 4 semanas de tratamiento con ISRS o Venlafaxina por respuesta parcial o falta de respuesta, presentaban una HAM-D mayor o igual a 12 y habían sufrido depresión recurrente: el 61% había experimentado 3 o más episodios previos. Algunos presentaban comorbilidades como fobia social, trastorno del pánico, bulimia nerviosa, entre otros. A su terapia antidepresiva de base y a dosis estable se le añadieron 15mg/día durante las primeras 2 semanas, y posteriormente 30mg/día a la sexta semana de Leucovorina, la forma oral, sintética, altamente biodisponible y que se metaboliza a MTHF tras su absorción, de ácido fólico. El 73% completó el estudio y los abandonos se debieron a falta de eficacia o incumplimiento, no a los efectos adversos que fueron cefalea, náuseas, insomnio y dolor de espalda. Los resultados, tanto para los que abandonaron como para los que no, mostraron una reducción de HAM-D y de CGI significativa ($p < 0,01$ en ambas escalas). Sin embargo, para la escala HAM-D solo el 31% de los que completaron el estudio consiguió respuesta y el 19% logró la remisión; mientras que el 44% obtuvieron un CGI inferior o igual a 2 (mejoró mucho o bastante).

Que los resultados no hayan sido tan buenos podría explicarse por el hecho de que estos pacientes eran recurrentes, que de por sí, ya son más difíciles de tratar por una peor tasa de respuesta. No se observaron diferencias entre hombre y mujeres, aunque puede ser debido al pequeño tamaño muestral. Se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral, controlados con placebo, que comparen el ácido fólico o MTHF con la Leucovorina o incluso que estudiaran el uso de dosis mayores a los recomendados de ácido fólico y los efectos adversos a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Por todo lo comentado anteriormente, queda reflejado que existe una relación entre el ácido fólico y la depresión. Bajos niveles de folato producen altos niveles de homocisteína, lo que se traduce en una menor síntesis de neurotransmisores monoaminérgicos y en un empeoramiento de los síntomas antidepresivos según la teoría monoaminérgica. La suplementación de ácido fólico o, de alguna de sus variantes (L-metilfolato o Leucovorina) a largo plazo podría reducir el riesgo de experimentar nuevos episodios depresivos, ya que administraciones a largo plazo durante el embarazo han disminuido el riesgo de sufrir depresión posparto.

Si bien el tamaño muestral en algunos estudios ha sido pequeño, no se puede negar que para distintos tipos de depresión la adición de ácido fólico a la terapia antidepresiva, especialmente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, haya potenciado el efecto de los mismos y no haya producido efectos adversos adicionales; incluso en pacientes refractarios, con baja o nula respuesta al tratamiento tradicional.

Las diferencias en las dosis empleadas de ácido fólico en cada estudio solo reflejan la necesidad de seguir estudiando qué dosis es la más segura y efectiva, aunque parece que ésta se encuentra entre los 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ y los 15mg/día. Sería recomendable que dichos estudios fueran ensayos aleatorizados controlados con placebo, con un gran tamaño muestral y que se

evaluara si la dosis de ácido fólico eficaz es la misma tanto en hombres como en mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Depresión [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2022 [Internet]. Gob.es. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/INFORME_ANUAL_2022.pdf
3. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5® [Internet]. Medicapanamericana.com. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/materialesComplementarios/DSM-5/visorAPA.aspx>
4. Caponi S. Un análisis epistemológico del diagnóstico de depresión. Interface [Internet]. 2009; 13(29):327–38. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/icse/a/LMZhJb98Y6VPLsRyCfzPbcD/>
5. Anexo 2. Versiones validadas en español de las escalas HRSD, MADRS y PHQ-9 [Internet]. Guiasalud.es. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/02/gpc_534_anexo2.pdf
6. Cuestionario WHO-5 en español. Disponible en: https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_Spanish.pdf
7. Pedro Retamal C. Depresión. Editorial Universitaria; 1998. Disponible en: https://books.google.es/books/about/Depresion.html?id=1kwVmA7st_cC&redir_esc=y
8. Homeopatia.net. Disponible en: <http://www.homeopatia.net/wp-content/uploads/2014/12/dra-calleja-salud-depresion-homeopatia.pdf>

9. Álvarez-Mon MA, Pereira V, Ortuño F. Tratamiento de la depresión. *Medicine* [Internet]. 2017 Dec;12(46):2731–42. doi: 10.1016/j.med.2017.12.001
10. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;27:101–11. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025
11. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: Evolvement of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017;11. doi: 10.3389/fncel.2017.00305
12. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2009;66(18):2985–3008. doi: 10.1007/s00018-009-0055-x
13. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) [Internet]. Mayo Clinic. 2019. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/depression/in-depth/maois/art-20043992>
14. Luna M, Hamana Z L, Colmenares YC, Maestre CA. Ansiedad y Depresión. *AVFT* [Internet]. 2001 Abr; 20(2):111-122. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642001000200002&lng=es.
15. C.Gastó, V.Navarro. ¿Qué es la depresión?. Hospital Clínico de Barcelona. Fundación BBVA. *Consaludmental.org*. Disponible en: <https://www.consaludmental.org/publicaciones/DvdDepresion.pdf>
16. Tendencia de la Depresión en España 2023. Google Trends [Internet]. Disponible en: <https://trends.google.es/trends/explore?geo=ES&q=depresi%C3%B3n&hl=es>
17. Definición de Salud. Constitución [Internet]. Who.int. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution>

18. Yan J, Liu Y, Cao L, Zheng Y, Li W, Huang G. Association between Duration of Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Risk of Postpartum Depression. *Nutrients*. 2017 Nov 2;9(11):1206. doi: 10.3390/nu9111206. PMID: 29099069; PMCID: PMC5707678.
19. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, et al; CEQUEL Investigators and Collaborators. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jan;3(1):31-39. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00450-2. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26687300.
20. Tunbridge EM, Attenburrow MJ, Gardiner A, Rendell JM, Hinds C, Goodwin GM, et al. Biochemical and genetic predictors and correlates of response to lamotrigine and folic acid in bipolar depression: Analysis of the CEQUEL clinical trial. *Bipolar Disord*. 2017 Sep;19(6):477-486. doi: 10.1111/bdi.12531. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28833962; PMCID: PMC5697684.
21. Behzadi AH, Behbahani AS, Ostovar N. Therapeutic effects of folic acid on ante partum and postpartum depression. *Med Hypotheses*. 2008 Aug;71(2):313-4. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.029. Epub 2008 May 6. PMID: 18462888.
22. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000 Nov;60(2):121-30. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00153-1. PMID: 10967371.
23. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1267-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114. PMID: 23212058.

24. Nierenberg AA, Montana R, Kinrys G, Deckersbach T, Dufour S, Baek JH. L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:429-433. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.053. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27794238.
25. Venkatasubramanian R, Kumar CN, Pandey RS. A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes. *J Affect Disord.* 2013 Sep 5;150(2):644-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.029. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23507369.
26. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2002 Mar;14(1):33-8. doi: 10.1023/a:1015271927517. PMID: 12046638.
27. Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT. Impact of suppression of thyroxine on folate status during acute antidepressant therapy. *Psychiatry Res.* 1998 Jun 15;79(2):123-9. doi: 10.1016/s0165-1781(98)00033-x. PMID: 9705050.
28. Singh J, Ahmad J, Kar SK. Olfactory and gustatory dysfunction in depression: Could it be a marker of folate deficiency? *Aust N Z J Psychiatry.* 2016 Jan;50(1):99-100. doi: 10.1177/0004867415589385. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26041789.
29. Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, García A, Apitz R, Lima L. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(3):145-52. doi: 10.1159/000151527. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18716414.
30. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2002 Mar;14(1):33-8. doi: 10.1023/a:1015271927517. PMID: 12046638.