

ÁCIDO FÓLICO Y DEPRESIÓN

KAREN NATASHA NIETO RODRÍGUEZ *

JOSÉ MANUEL CALVO GÓMEZ **

La asociación entre deficiencia de ácido fólico y trastornos psiquiátricos ha sido estudiada y debatida desde el descubrimiento de esta vitamina en la década del 40. La relevancia clínica de esta deficiencia continúa siendo motivo de permanente investigación y ha sido inferida a partir de observaciones clínicas y de un mejor entendimiento del rol del folato en las vías metabólicas cerebrales.

Este artículo hace una breve descripción de las características del ácido fólico y su metabolismo, especialmente a nivel cerebral, así como una revisión de la literatura médica sobre la relación del ácido fólico y varios trastornos psiquiátricos, haciendo énfasis en el trastorno depresivo mayor.

Palabras clave: Acido fólico; Trastorno Depresivo Mayor.

FOLIC ACID AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Since the discovery of the folic acid in the 40's, several studies have reported a linkage between its deficiency and psychiatric illness. The clinic relevance of folic acid deficiency deserves further research and has been inferred from clinical observations and better understanding of folate rol in brain metabolic pathways.

This article reviews medical literature about the relationship between acid folic function and mental disorders, with emphasis on major depressive disorders.

Key words: Folic acid; Major Depressive Disorder.

* Residente de III año de Psiquiatría Universidad Nacional de Colombia

** Profesor Asociado de Psiquiatría Universidad Nacional de Colombia

INTRODUCCIÓN

El TDM es el más común de los trastornos del estado de ánimo ⁽¹⁾. El riesgo a lo largo de la vida para desarrollar un TDM es del 10 al 25% en las mujeres y del 5 a 12% en los hombres según estudios realizados en Estados Unidos; la prevalencia puntual de TDM varía entre el 5 al 9% en las mujeres y del 2 al 3% en hombres⁽²⁾. Dos de cada tres pacientes con diagnóstico de TDM episodio único, experimentarán recurrencia del trastorno a lo largo de la vida, con diversidad de síntomas residuales entre los episodios⁽²⁾. En nuestro medio la prevalencia de depresión clínica medida por la escala de Zung para depresión es del 25,1%, según datos del Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas⁽³⁾. Las anteriores cifras se traducen en el gran impacto del TDM en la salud pública dada su naturaleza crónica e incapacitante. El número de días en cama de un paciente con síntomas depresivos, es mayor que el reportado para pacientes con enfermedades como diabetes, hipertensión o artritis⁽¹⁾.

Es por ello que uno de los desafíos actuales de la investigación en psiquiatría es descubrir los mecanismos que predisponen, precipitan o median los procesos que finalmente desencadenan un trastorno depresivo mayor (TDM). Dada la heterogeneidad de los trastornos depresivos, existen múltiples variables psicobiológicas que explicarían el fenómeno, tales como exposición a estresores,

alteraciones endocrinológicas, neurológicas y neuroquímicas entre otras. En estas últimas juegan un rol fundamental los sustratos y cofactores nutricionales para la producción de aminas biógenas. Dentro de las deficiencias nutricionales más comunes con potencial relevancia en los trastornos neuropsiquiátricos, la deficiencia de folato parece ser la más asociada a trastornos depresivos.

La asociación entre deficiencia de niveles de folato y trastornos depresivos ha sugerido el papel potencial del ácido fólico en el tratamiento de los trastornos depresivos. El interrogante que surge es si el beneficio potencial del folato refleja una propiedad antidepressiva intrínseca o es una evidencia del rol del folato en las funciones neuropsiquiátricas, entre las cuales están la regulación del ánimo, apetito, sueño, volición y funcionamiento cognoscitivo. Aunque existen modelos teóricos que explican la interrelación folato-depresión es necesario mayor investigación al respecto.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica en las bases de datos Medline y LILACS desde 1967 y 1982 respectivamente hasta 1999. Además, Cochrane (hasta 1999) y revisión bibliográfica manual de artículos concernientes a la relación entre el ácido fólico y trastornos psiquiátricos. Se utilizaron los siguientes términos en la búsqueda:

a. Acido fólico (folic acid)

b. Trastornos psiquiátricos-depresión (psychiatric illness -depression).

Se incluyeron los artículos que presentaran resultados válidos sobre prevalencia de deficiencia de ácido fólico en pacientes psiquiátricos, con énfasis en pacientes con TDM. Igualmente, los artículos que aportaran resultados válidos sobre la deficiencia como marcador de pronóstico o de respuesta al tratamiento del cuadro depresivo mayor. Así mismo, las revisiones del papel del ácido fólico en la fisiopatología del TDM.

Para determinar la validez de los resultados de los artículos revisados se usaron los criterios recomendados por JAMA sobre literatura medica basada en la evidencia⁽⁴⁾.

GENERALIDADES

El ácido fólico es una sustancia química que pertenece al grupo de la vitamina B y está constituida por el ácido pteroil y una molécula de ácido glutámico^(5,6,7).

El radioinmunoanálisis (RIA) es una prueba rápida y confiable para determinar los niveles de ácido fólico. En nuestro medio el rango de normalidad de ácido fólico según esta técnica es de 3 a 17 ng/ml; los niveles por debajo de 3 ng/ml, sugieren en forma significativa la deficiencia de folatos, en tanto que los valores de 3 a 6 ng/ml son menos concluyentes y pueden no estar asociados a deficiencia de folatos por evidencia clínica y morfológica^(8,9).

El folato eritrocitario es un indicador más confiable de los depósitos tisulares y su significado con respecto al déficit es directamente proporcional⁽¹⁰⁾.

En un estudio multicéntrico sobre anemia nutricional que fue llevado a cabo en 7 países de América Latina, entre los cuales estaba Colombia, la incidencia de déficit de folato fue de 10,1% en mujeres embarazadas, 9,8 % en mujeres no embarazadas y 9% en hombres⁽¹¹⁾.

La deficiencia de folatos puede presentarse por múltiples causas, entre las que se destacan, déficit dietético, alcoholismo, cirrosis, embarazo, proliferación celular rápida, inducido por medicamentos (trimetropin, metotrexate, anticonceptivos orales, fenitoína, primidona y fenobarbital), y el déficit secundario a enfermedades que producen malabsorción intestinal como el esprue tropical y enteropatía por gluten^(4,12,13,14).

NEUROBIOLOGÍA DEL ÁCIDO FÓLICO

En los pacientes con severa deficiencia de ácido fólico que desarrollan anemia megaloblástica, los síntomas depresivos son descritos como la complicación neuropsiquiátrica más frecuente, seguida por la demencia y la neuropatía periférica⁽⁵⁾. Los pacientes deprimidos presentan en forma consistente deficiencia de ácido fólico comparados con otros pacientes psiquiátricos o controles normales. El mecanismo por el que se produce está sujeto a investigación.

La deficiencia de ácido fólico podría ser secundaria a la hiporexia, uno de los síntomas cardinales de depresión, o estar relacionada con colitis la cual se asocia con depresión y ansiedad. Existe la posibilidad que los pacientes deprimidos tengan aumento del consumo y/o requerimientos de ácido fólico. Así mismo, el estrés y los cambios neurohormonales que ocurren en pacientes psiquiátricos podrían alterar el funcionamiento gastrointestinal^(5,6,15,16).

A nivel neuroquímico se ha descrito la existencia de una relación entre ácido fólico y depresión, determinada por procesos metabólicos de metilación e hidroxilación. El 5-metilte-trahidrofolato es transportado activamente al SNC, tiene altas concentraciones en el líquido cefaloraquídeo (LCR) y regiones sinápticas, y está involucrado en la síntesis de s-

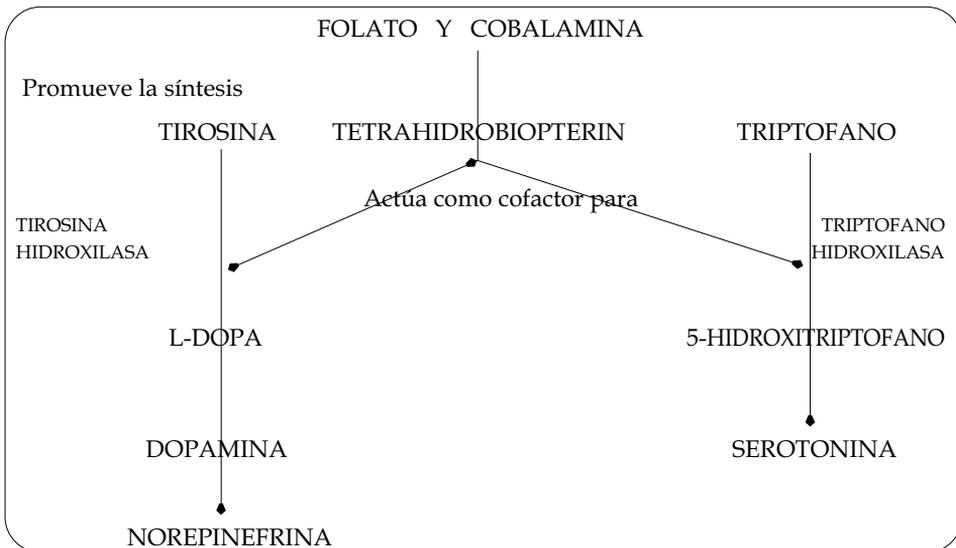
adenosilmetionina (SAM) mediante la donación de grupos metil a la homocisteína para el paso a metionina la cual a su vez forma SAM, proceso mediado por la metioninaadenosiltransferasa (MAT).

Tanto la SAM como el folato, actúan como aceptores o donadores de unidades de carbono influenciando la tasa de síntesis de serotonina y quizás norepinefrina y dopamina.

En presencia de una deficiencia de vitamina B 12 o de folato, la síntesis disminuida de metionina y (SAM) interfieren con la biosíntesis de proteínas y diversas reacciones de metilación (figura 1)^(5,17,18,19).

Igualmente puede influir la tasa de síntesis de dopamina, norepinefrina y serotonina promoviendo la síntesis de tetrahydrobiopterín (BH4), un

Figura 1



cofactor de la hidroxilación de fenilalanina y de triptofano. Estos dos aminoácidos son convertidos a monoamino neurotransmisores a través de hidroxilación, la cual tiene una velocidad limitada.

Otro efecto potencial del folato en el SNC es la metilación de los fosfolípidos de las membranas neuronales. Así, los cambios en el folato pueden alterar receptores de membrana, sistemas de segundos mensajeros y canales iónicos. Igualmente, alteraciones en cualquiera de los componentes del metabolismo celular pueden llevar a efectos amplios y acumulativos en el SNC^(5,6,34,39,48,49,50,51).

En cuanto a la relevancia clínica de esta influencia, la SAM ha demostrado propiedades antidepressivas en estudios doble ciego placebo controlados y estudios comparativos con antidepressivos tricíclicos. Además, diversos estudios han descrito que tanto el ácido fólico como la SAM, incrementan las concentraciones del ácido 5-hidroxiindolacético en el LCR.

La biosíntesis de BH4 es estimulada por el 5-metiltetrahydrofolato, según informes de estudios en cerebros de ratas. Además dos enzimas, la metileno tetrahydrofolato reductasa (MTFR) y la dihydrofolato reductasa, están involucradas en la síntesis de BH4. Los pacientes con déficit de MTFR presentan concentraciones bajas de BH4 en LCR así como de monoamino neurotransmisores. Los niños con errores congénitos del

metabolismo de folato, persisten con bajas concentraciones de 5-hidroxiindolamina (5-HIAA) y ácido homovanílico (HVA) en LCR a pesar del tratamiento continuo con sus precursores, el 5 hidroxitriptofano y la L-dihidroxifenilalanina. Esto sugiere que la deficiencia de folato tiene un efecto directo en las vesículas sinápticas acumulando o liberando los neurotransmisores.

La metileno tetrahydrofolato reductasa puede jugar un rol neuromodulador en los sitios presinápticos mediante su unión a los receptores de glutamato. Se ha demostrado que la activación de los receptores presinápticos de glutamato está involucrada en la liberación de aminas biógenas⁽⁴⁹⁾.

Un estudio en humanos, mostró que la síntesis de BH4 estaba significativamente reducida en muestras de tejido cerebral *post mortem* de corteza temporal en 4 pacientes con historia de depresiones severas comparados con un grupo control normal. Además, se ha encontrado reducción de los niveles de bipterín total en muestras de orina de pacientes con trastornos afectivos recurrentes, al igual que mejoría de los pacientes con diagnóstico de depresión resistente cuando son tratados con BH4^(5,6,39,50,51).

El estrés emocional provoca cambios neurohumorales que se traducen en hiperactividad de la noradrenalina, serotonina (5-HT) y aumento en la producción de acetilcolina. Esto podría ocasionar un aumento en la de-

manda tanto de los precursores de estos neurotransmisores (tirosina, triptofano y colina) como de los cofactores catalíticos (vitaminas B6, B12, C y ácido fólico), situación que podría conducir a un estado de balance negativo en presencia de déficit nutricional preexistente (Modelo de vulnerabilidad). El exceso de 5-HT puede inducir disminución del apetito con la consecuente malnutrición, lo que cual podría agravar o precipitar un estado de balance negativo (figura 2)^(6,51,52).

ÁCIDO FÓLICO Y DEPRESIÓN

En 1962 Herbert, en un estudio experimental, fue el primero en describir síntomas depresivos después de un período de 4 meses de dieta baja en folato (5 microgramos por día). Síntomas como insomnio, irritabilidad, fatiga y astenia, desaparecieron después de 48 horas de instaurar terapia con ácido fólico^(20,21).

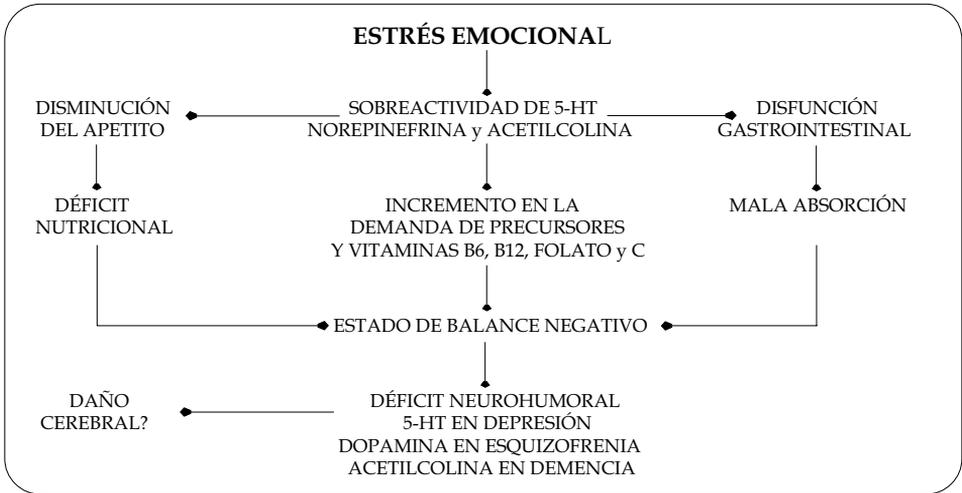
Reportes de múltiples estudios han mostrado la existencia de una correlación significativa entre las concentraciones bajas a deficientes de ácido fólico en suero o en glóbulos rojos y los trastornos psiquiátricos. Las concentraciones bajas se definen como valores en plasma menores o iguales a 2,5 ng/ml o valores de folato en glóbulos rojos menores o iguales a 200 ng/ml. Entre el 15 y el 38% de los pacientes que presentan trastornos depresivos tienen niveles de ácido fólico sugestivos de deficiencia⁽²²⁻³⁰⁾.

El folato en glóbulos rojos (FGR) es más válido como medida real del ácido fólico en los tejidos, cuando se le compara con el folato sérico. Estudios realizados en pacientes psiquiátricos en los que se ha llevado a cabo la medición del FGR, han reportado niveles bajos, menores de 200 ng/ml, en el 31% de los mismos y niveles francamente deficientes, menores de 150 ng/ml, en el 12% de los mismos.

En el grupo de pacientes estudiados en quienes se encontraron niveles deficientes de ácido fólico, el 38% tenía diagnóstico de trastornos depresivos y el 18% de trastornos por dependencia al alcohol. En general, se ha encontrado que los pacientes deprimidos tienen bajas concentraciones de ácido fólico cuando se les compara con los grupos control^(14,15).

Por otra parte, algunos autores no han informado deficiencia de ácido fólico en pacientes deprimidos con la misma frecuencia que en otros estudios por razones como problemas metodológicos y diferente *status* nutricional de los pacientes con respecto a las poblaciones estudiadas anteriormente. En un estudio efectuado en mujeres con depresión en el postparto no se encontró una correlación estricta entre la evaluación de los niveles de ácido fólico al tiempo de surgimiento del cuadro depresivo. Así mismo, otros estudios no realizaron la dosificación del nivel de ácido fólico al inicio del cuadro sino después que el paciente estaba en tratamiento con antidepresivo^(31,32,33).

Figura 2



Otras formas de abordaje de la relación del ácido fólico y trastornos afectivos, es el análisis de los diferentes pasos metabólicos en los que participa y cómo estos se alteran en los pacientes deprimidos.

Los defectos en el metabolismo de un carbono, que involucran específicamente la *s*-adenosilmetionina (SAM) y el ácido fólico, ocurren en pacientes con síntomas depresivos. La actividad de la metionina adenosiltransferasa (MAT), enzima que cataliza la reacción de la metionina y el ATP para formar SAM, puede ser medida en glóbulos rojos. Se ha encontrado que la actividad de dicha enzima se encuentra disminuida en pacientes deprimidos cuando se les compara con el grupo control. Así mismo, se ha encontrado aumentada en pacientes maníacos⁽³⁴⁾.

El BH4 ha sido estudiado en pacientes deprimidos a través de la medi-

ción de excreción de la neopterina, un metabolito del mismo, el cual se ha encontrado disminuido en pacientes deprimidos, lo que indica anomalía en la síntesis de BH4. Sin embargo, los reportes no son concluyentes pues otros estudios no han encontrado la asociación descrita^(35,36).

La distribución regional del 5 metiltetrahidrofolato en el cerebro es similar a la de la 5 hidroxitriptamina. Varios grupos de investigación han realizado mediciones de los metabolitos de las aminas en LCR de pacientes con deficiencia de folato. En los pacientes con déficit de folato que exhiben síntomas neuropsiquiátricos, se han encontrado disminuidos los niveles del 5-HIAA. Estos pacientes responden al tratamiento con ácido fólico con aumento de los niveles de 5-HIAA y mejoría de los síntomas neuropsiquiátricos⁽³⁷⁾. Otros estudios no han replicado estos hallazgos. Los

autores advierten que fue realizado en pacientes con intento de suicidio y con trastornos psiquiátricos de diversa índole, enunciando la posibilidad de una relación no lineal entre el ácido fólico y la concentración de 5 HIAA en el líquido cefalorraquídeo (38,39).

Diversos estudios han sugerido que el déficit de folato puede contribuir a la severidad del trastorno depresivo. Igualmente, la evidencia clínica ha mostrado que los pacientes con niveles bajos de ácido fólico tienen un curso clínico desfavorable, síntomas depresivos severos y características melancólicas(8,10,13,14,15).

La asociación entre niveles bajos de folato y depresión ha sugerido un rol potencial del ácido fólico en el tratamiento de los trastornos depresivos. Pacientes deprimidos con niveles deficientes de folato tratados con ácido fólico, requieren menor tiempo de hospitalización, mejoran más rápida en su estado de ánimo y funcionamiento social que los pacientes con déficit de folato que no reciben suplencia(22,40).

Coppen y Cols informaron que pequeñas dosis de ácido fólico, 200 microgramos día, reducen la morbilidad afectiva en pacientes con déficit de folato según un estudio doble ciego placebo control(41).

Estudios doble ciego con placebo sobre el uso de ácido fólico en pacientes con déficit del mismo y trastornos afectivos han reportado que los niveles de FGR (folato en glóbu-

los rojos) se incrementa con la mejoría en la sintomatología depresiva(42,43).

La metilación de los fosfolípidos de membrana puede afectar la transmisión de impulsos nerviosos. Así por ejemplo, la metilación de los fosfolípidos, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, se encuentra reducida en pacientes psiquiátricos. Se ha encontrado que en los pacientes esquizofrénicos, maníacos y deprimidos, los niveles de fosfatidilcolina y MAT (metioninaadenosiltransferasa) se normalizan luego de dos semanas de tratamiento con psicotrópicos, lo que demuestra que existe una alteración de la regulación del metabolismo de un carbono en pacientes psiquiátricos(44).

Wessen y Cols. reportaron en un estudio que los pacientes que responden al tratamiento con antidepresivo tienen niveles mayores de folato en suero que los pacientes que no responden al tratamiento. En los pacientes que responden al tratamiento tiende a elevarse el FGR. El efecto del tratamiento podría relacionarse con el cambio en el *status* del folato, lo que sería un marcador clínico(45,46).

ÁCIDO FÓLICO EN OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Respecto a la relación entre ácido fólico y trastornos psiquiátricos diferentes a los depresivos, se ha encontrado que existen niveles deficientes de folato en suero en pacientes esquizofrénicos, así como altera-

ciones en los procesos metabólicos relacionados^(30,47).

En pacientes con trastornos afectivos bipolares, el promedio de FGR es bajo cuando se compara con grupos controles normales. Además, se asocia con mayor morbilidad afectiva⁽⁴⁸⁾.

La deficiencia de folato es un problema nutricional frecuente entre la población de la tercera edad. La deficiencia de folato en ancianos se asocia a deterioro cognoscitivo y funcional lo que se relaciona con trastornos depresivos. Ortega y colaboradores encontraron en una población de adultos mayores que el 48,6% tenían ingesta de folatos por debajo de los requerimientos diarios mínimos y el 34% tenían déficit de folato sérico que se relacionó con dificultades a nivel cognoscitivo. Tanto el nivel como el metabolismo del folato pueden afectar el funcionamiento cognoscitivo en ancianos disminuyendo su calidad de vida^(49,50,51).

Por otra parte existen líneas de investigación que sugieren que ciertos cambios en la función tiroidea se pueden correlacionar con niveles bajos de folato y trastornos depresivos^(31,52).

CONCLUSIÓN

La creciente evidencia sugiere que el ácido fólico puede tener un papel

importante dentro de la farmacoterapia antidepresiva en pacientes con niveles bajos o deficientes de folato. La suplencia con ácido fólico en pacientes psiquiátricos ha demostrado que contribuye de manera positiva al tratamiento.

Aunque las evidencias aportadas por diferentes estudios requieren mayor investigación, lo hasta ahora informado justificaría la evaluación de rutina de niveles de folato en pacientes deprimidos con el objetivo de detectar el porcentaje de pacientes con déficit de ácido fólico que potencialmente se beneficiarían de la suplencia vitamínica. Teniendo en cuenta el bajo costo y riesgo, asociado al uso de ácido fólico, este podría ser administrado a pacientes con trastornos del estado de ánimo.

El potencial beneficio de la investigación en "psiconutrición" es en muchos aspectos similares al de la psicofarmacología, aportar datos que expliquen los posibles mecanismos que controlan el comportamiento normal y/o patológico, proporcionar elementos terapéuticos de bajo costo que potencien el efecto de los

antidepresivos como forma de disminuir el costo de la depresión que según datos en EUA para 1990 se calculo en 44 billones de dólares⁽⁵³⁾.

REFERENCIAS

1. Akiskal H S. Mood Disorders: introduction and overview. En: Kaplan HI, Sadock BJ, Comprehensive textbook of Psychiatry/ VI. 6 edición. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 1067-1116.
2. Frances A, Alan H, First M y col. Mood Disorders. En: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4ta edición. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994: 339-42

3. Posada J, Torres Y, Calderon H y col. Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia 1993. Ministerio de Salud, Oficina de Comunicaciones del Ministerio de Salud. Santafé de Bogotá: Editorial carrera 7 Ltda, 1994: 167-77.
4. Guyath, Gol, Oxman y col. La medicina basada en la evidencia. Guía del usuario de la literatura médica. Journal of American Medical Association. Edición española 1997.
5. Mayes P. Estructura y función de las vitaminas hidrosolubles. En: Murray K, Granner D, Mayes P, Rodwell V, Bioquímica de Harper. 13 edición. México: Manual Moderno, 1994: 693-97.
6. Hutto B. Folate and cobalamin in psychiatric illness. Compr Psychiatry, 1997; 38(6):305-14.
7. Hillman R. Factores hematopoyéticos. En: Herdman J, Limbird L, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 edición. México: Mc Grauw Hill Interamericana, 1996: 1407-18.
8. Velez H, Campuzano G. Anemias megaloblásticas por deficiencia de ácido fólico. En: Restrepo A, Campuzano G, Layrisse M, Falabella F, Sarasti A, Fundamentos de medicina: Hematología. 3 edición. Medellín: Editorial CIB, 1987: 55-69.
9. Mora J, Rodríguez E. Anemias nutricionales: situación nutricional de la población colombiana en 1977-80. Estudio Nacional de Salud.
10. Lee R. Folate deficiency: causes and management. En: Lee R, Foester J, Lukens J, Pasaskevas F, Greer J, Rodgers G, Wintrobess's clincl hematology. 10 edición. Baltimore: William & Wilkins, 1998: 965-70.
11. Cook J, Alvarado J, Gutnisky A y cols. Nutritional deficiency and anemia in Latin America: a collaborative study. Blood 1971; 38(5): 591-603.
12. Wintrobe M, Mollin L, Herbert V. Anemias nutricionales: informe de un grupo científico de la OMS. Org mund Salud Ser Inf técn, 1968: 405.
13. Wintrobe M, Lukens J, Lee R. Enfoque del paciente con anemia. Lee R, Bithell T, Foerster J, Athens J, Lukens J, Wintrobe hematologia clínica. 9 edición. Buenos Aires: Inter Médica, 1994: 636-7.
14. Lee R. Inherited and drug induced megaloblastic anemia. En: Lee R, Foester J, Lukens J, Pasaskevas F, Greer J, Rodgers G, Wintrobess's clincl hematology. 10 edición. Baltimore: William & Wilkins, 1998: 973-77.
15. Alpert J, Fava M. Nutrition and depression: the rol of folate. Nutr Rev 1997; 55 (5): 145-9.
16. Abou-Saleh M, Coppén A. The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of the psychoses. J Psychiatr Res 1986; 20(2): 91-101.
17. Young S, Gharidian A. Folic acid and psychopathology. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989; 13(6): 841-63.
18. Bottiglieri T. Folate, vitamin B₁₂ and neuropsychiatric disorders. Nurt Rev 1996;54(12):382-90.
19. Young S. The 1989 Borden Award Lecture. Some effects of dietary component (amino acids carbohydrate folic acid) on brain serotonin synthesis mood and behavior. Can J Pharmacol 1991; 69(7): 893-903.
20. Ortega R, Mañanas L, Andrés P y cols. Functional and psychic deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. J Nutr 1996; 126(8):1992-9.
21. Young S. The use of diet and dietary components in the study of factors controlling affect in humans: a review. J Psychiatry Neurosci 1993; 18(5): 235-44.
22. Ortega T, Andres P, Lopez-Solaber A y col. Papel de los folatos en diversos procesos bioquímicos que controlan la función mental. Nutr Hosp 1994; 9(4):251-6.
23. Carney M. Serum folates values in 423 psychiatric patients. Brit Med J 1967; 4(0):512-16
24. Reynolds E, Preece J, Bailey J y cols. Folate deficiency in depressive illness. Br J Psychiatry 1970; 117(538): 287-92.
25. Brooks S, Linn J, Disney N. Serotonin, folic acid, and uric acid metabolism in the diagnosis of neuropsychiatric disorders. Biol Psychiatry 1978;13(6): 671-684.
26. Ghadirian A, Ananth J, Engelsmann F. Folic acid deficiency and depression. Psychosomatics 1980; 21(11): 926-9.
27. Majumdar S, Shaw G, Offerman E y cols. Relationships between depression and haematological status in chronic alcoholics. Neuropharmacology 1981; 20(12B): 1351-2.
28. Abou-Saleh M, Coppén A. Serum and red blood cell folate in depression. Acta Psychiatr scand 1989; 80(1): 78-82.
29. Levitt A, Joffe R. Folate, B12 and life course of depressive illness. Biol Psychiatry 1989; 25(7): 867-72.
30. Carney M, Chary T, Laundry M y cols. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. J Affect Disord 1990; 19(3): 207-13.
31. Fava M, Borus J, Alpert J y cols. Folate, vitamin B 12, and homocysteine in major

- depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(3): 426-28.
32. Wolfersdorf M, Maier V, Froscher W y cols. Folsauremangel bei stationären depressiven Patienten?. Eine Pilotstudie zur klinischen Relevanz. *Nervenarzt* 1993;64(4): 269-272.
33. Rouillon F, Thalassinos M, Miller H.D. and Lemperiere T. Folate and post partum depression. *Journal Affective Disorders* 1992;24:235-242.
34. Skeritt U.M. A prevalence study of folate deficiency in a psychiatric in-patient population. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97:228-232.
35. Alarcon R, Tolbert L, Monti J y cols. One - carbon metabolism disturbances in affective disorders. A preliminary report. *J Affect Disord* 1985; 9(3): 297-301.
36. Coppen A, Swade C, Jones S y cols. Depression and tetrahydrobiopterin: the folate connection. *J Affect Disord* 1989; 16(2-3): 103-7
37. Kanpp S, Irwin M. Plasma levels of tetrahydrobiopterin and folate in major depression. *Biol Psychiatry* 1989; 26(2): 156-62.
38. Botez M, Young S, Bachevalier J y cols. Effect of folic acid and vitamin B12 deficiencies on 5-hydroxyindoleacetic acid in human cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1982; 12(5): 479-84.
39. Wolfersdorf M, Keller F, Maier V y cols. Red cell and serum folate levels in depressed inpatients who commit violent suicide: a comparison with control groups. *Pharmacopsychiat* 1995; 28 (3): 77-79.
40. Engstrom G, Traskman-Bendz L. Blood folate, vitamin B₁₂, and their relationships with cerebrospinal fluid monoamine metabolites, depression, and personality in suicide attempters. *Nord J Psychiatry* 1999; 53(2):131-37.
41. Botez M, Cadotte M, Beaulieu R y col. Neurology disorders responsive of folic acid therapy. *Can Med Assoc J* 1976; 115(3): 217-23.
42. Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986; 10(1): 9-13.
43. Godfrey P, Toone B, Carney M y cols. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336(8712): 392-5.
44. Procter A. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Br J Psychiatry* 1991; 159(0): 271-2.
45. Smythies J, Alarcon R, Morere D y cols. Abnormalities of one-carbon metabolism in psychiatric disorders: study of methionine adenosyltransferase kinetics and lipid composition of erythrocyte membranes. *Biol Psychiatry* 1986; 21(14): 1391-98.
46. Wesson V, Levitt A, Joffe R. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1994; 53(3): 207-13.
47. Levitt J A, Wesson V A, Joffe R T. Impact of suppression of thyroxine on folate status during acute antidepressant therapy. *Psychiatry Research* 1998; 79:123-129.
48. Smythies J, Gottfries C-G, Regland B. Disturbances of one-carbon metabolism in neuropsychiatric disorders: a review. *Biol Psychiatry* 1997;41:230-233.
49. Hasanah C, Khan U, Musalmah M y cols. Reduced red-cell folate in mania. *J Affect Disord* 1997; 46(2): 95-9.
50. Bell I, Edman J, Miller J y cols. Relationship of normal serum vitamin B12 and folate levels to cognitive test performance in subtypes of geriatric major depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3(2): 98-10
51. Bell I, Edman J, Marby D y cols. Vitamin B₁₂ and folate status in acute geropsychiatry inpatients: affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. *Biol Psychiatry* 1990;27:125-137.
52. Levitt A, Joffe R. Folate, B12 and thyroid function in depression. *Biol Psychiatry* 1993; 33(1): 52-3.
53. Davinson JRT, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem?. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl.) 7:4-9.