



Artículo original

Vitamina D: entre el brillo del sol y la oscuridad de la depresión



Inés Manzanos^{a,*}, Pablo Martino^b, Eduardo Audisio^c y José Bonet^d

^a Centro de Endocrinología, Junín, Buenos Aires, Argentina

^b Centro de Investigación en Neurociencias de Rosario (CINR), Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^c Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^d Centro de Estrés de la Fundación Favaloro, Universidad Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2020

Aceptado el 10 de agosto de 2020

On-line el 5 de noviembre de 2020

Palabras clave:

Vitamina D

Hipovitaminosis

Insuficiencia de vitamina D

Depresión

Antidepresivos

R E S U M E N

Introducción: La literatura científica indica que hay relación entre la vitamina D (VitD) y el inicio, el tratamiento y el pronóstico de la depresión. Sin embargo, esta línea de investigación continúa siendo motivo de controversia. El propósito del trabajo es analizar la relación entre la depresión y los valores de VitD, controlando por la influencia de la estación.

Material y métodos: Estudio observacional y transversal. La muestra quedó conformada por 150 voluntarias adultas (edad, 28-78 años). Se estratificó la muestra en 3 grupos: depresión sin tratamiento, depresión en tratamiento con antidepresivos y sin depresión (control). Se compararon los valores de VitD.

Resultados: Se hallaron diferencias significativas entre los 3 grupos de comparación. El grupo con depresión sin tratamiento obtuvo los valores de VitD más bajos (media, $18,62 \pm 8,42$ ng/ml), compatibles con una insuficiencia grave. El grupo de participantes con depresión en tratamiento obtuvo valores más altos que el grupo anterior, aunque en la franja de insuficiencia ($23,80 \pm 11,30$ ng/ml). El tercer grupo (control) obtuvo los valores más altos y acordes con el intervalo deseable ($30,19 \pm 10,21$ ng/ml). No hubo diferencias de edad entre los grupos. Al controlar por posibles efectos de la estación del año, las diferencias previas de VitD entre los 3 grupos se mantuvieron, con un descenso ostensible de todas las medias en el periodo invernal.

Conclusiones: La depresión se asocia con valores de VitD insuficientes. El tratamiento con antidepresivos mejora esos valores, aunque continúan siendo insuficientes. Los hallazgos de este estudio refuerzan la evidencia de una asociación entre la depresión y la VitD.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iamanzanos@gmail.com (I. Manzanos).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2020.08.002>

0034-7450/© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vitamin D: Between the Brightness of the sun and the Darkness of Depression

A B S T R A C T

Keywords:

Vitamin D
Hypovitaminosis
Vitamin D deficiency
Depression
Antidepressants

Introduction: The scientific literature suggests a relationship between vitamin D (VitD) and the onset, treatment and prognosis of depression. However, this line of research continues to be controversial. The aim of the study was to analyse the relationship between depression and VitD values, controlling for the influence of the season.

Material and methods: Observational and cross-sectional study. The sample was made up of 150 adult female volunteer participants (aged between 28 and 78 years). The sample was stratified into three groups: a) depression without treatment, b) depression under treatment with antidepressants, and c) without depression (control). VitD values (ng/ml) were compared.

Results: Significant differences were found between the three groups surveyed. The group of participants with depression without treatment obtained the lowest VitD values (mean 18.62 ng/ml; SD 8.42), compatible with severe insufficiency. The group of participants with depression in treatment obtained higher values than the previous group, although in an insufficient range (mean 23.80 ng/ml; SD 11.30). The third group (control) obtained the highest values and in accordance with the desirable range (mean 30.19 ng/ml; SD 10.21). There were no age differences between the groups. When controlling for possible effects of the season, the previous differences in VitD between the three groups were maintained, with an evident decrease of all the mean levels in the winter period.

Conclusions: Depression is associated with insufficient VitD values. Treatment with antidepressants improves these values, although they continue to be insufficient. The findings of this study reinforce the evidence for an association between depression and VitD.

© 2020 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En 1975, Haussler¹ reportó el aislamiento del receptor nuclear de la vitamina D (RVD) que posibilitó hallarlo en múltiples tejidos del organismo, a partir de lo cual comenzaron a estudiarse las «acciones no clásicas» de la vitamina D (VitD), a diferencia de las conocidas acciones en el metabolismo fosfocálcico. El RVD es un miembro de la familia de receptores nucleares hormonales que incluye los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides, hormonas sexuales y tiroideas; un mismo receptor media todas las acciones de la VitD, incluidas las genómicas y las no genómicas. Se ha demostrado su presencia en diferentes tejidos, incluido el cerebro, por lo que la VitD es considerada, además de hormona, un potente neuroesteroide que media procesos de neurotransmisión, neuroprotección e inmunomodulación; es más, hace unos años se lo señaló como el «neuroesteroide descuidado»².

La VitD se produce principalmente en la piel por un proceso fotosintético, que actúa sobre un derivado del colesterol (el 7-deshidrocolesterol) para generar pre-VitD₃, que después se isomeriza a VitD₃. La VitD en sí misma es biológicamente inactiva, y debe metabolizarse a su forma activa; una vez en la circulación, se transporta hasta el hígado, donde se hidroxila para formar 25-hidroxivitamina D, su principal forma circulante. La VitD necesita de una segunda hidroxilación para convertirse en su forma activa, la 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol); esta acción es mediada por la enzima α -1-hidroxilasa,

que se ha encontrado en muchos tejidos, como próstata, mama, colon, pulmón, páncreas, células inmunitarias y cerebro. La presencia de 25-hidroxilasa, que activa biológicamente la VitD, en neuronas y células de la glía sostiene la idea de que puede sintetizarse directamente en el cerebro. Se ha informado de la existencia de altas concentraciones de RVD en neuronas en muchas zonas del cerebro, como el hipocampo, la corteza cingulada, las cortezas sensoriales, la sustancia negra y el cerebelo. Puede atravesar la barrera hematoencefálica, intervenir en el desarrollo cerebral, producir efectos neuroprotectores y neuroplásticos y regular factores neurotróficos³.

A partir de estos hallazgos neurobiológicos, se pensó en la existencia de mecanismos por los que la VitD influye en el ánimo y otras funciones neurales y que, por lo tanto, podría ser un factor de prevención, tipificación y tratamiento de los trastornos depresivos, uno de los trastornos mentales más prevalentes (afecta aproximadamente a 1/5 adultos), y otros trastornos neuropsiquiátricos. Al respecto, Stumpf et al.⁴ señalaron que, por su vínculo con la luz solar, las alteraciones en la VitD contribuirían a la prevalencia del trastorno afectivo estacional (TAE). Sin embargo, los resultados de ensayos con suplementos de VitD en los TAE no han sido concluyentes⁵.

Posteriormente, si bien se han publicado numerosos estudios de todo tipo que indican una relación entre las bajas concentraciones de VitD y el aumento de la incidencia y la gravedad de los trastornos del estado de ánimo, sigue habiendo una importante controversia. En su revisión, Berridge⁶ postula claramente que hay evidencia de que la hipovitaminosis

D está asociada con la depresión; encuentra que en numerosos estudios de personas con valores de VitD normales no solo tienen menor probabilidad de sufrir depresión y/o síntomas depresivos, sino que en aquellos con concentraciones de VitD normales disminuye el riesgo de depresión⁷. También en jóvenes depresivos se ha encontrado una relación con la hipovitaminosis D^{8,9}, lo cual también es un factor de riesgo de depresión en la adultez¹⁰. En una revisión reciente, Menon et al.¹¹ han encontrado que los valores de VitD tienen correlación inversa con la depresión clínica, pero concluyen que las evidencias no son lo suficientemente fuertes para recomendar la suplementación universal en la depresión.

Por su parte, Eyles et al.¹² sostienen que, si bien en varios estudios transversales se informa la asociación entre déficit de VitD y depresión, estos hallazgos son difíciles de interpretar, ya que pueden simplemente reflejar la alteración conductual de los individuos deprimidos (menor exposición al sol, menor contacto con el exterior, menor actividad física y alteraciones en la dieta, que reducen la VitD, y esto podría constituir un caso de causalidad inversa: no es la escasez de VitD lo que causa la depresión, sino que esta causa la reducción de VitD). Refieren que los estudios prospectivos tendrían menos probabilidades de este fenómeno. En este sentido, Milaneschi et al.¹³ realizaron un estudio prospectivo en 954 adultos de mayores y menores de 65 años, y encontraron que los que tenían valores basales de VitD bajos presentaron puntuaciones significativamente más altas de depresión a los 3 y 6 años.

En otro estudio prospectivo en una cohorte de aproximadamente 2.700 niños en Reino Unido, Tolppanen et al.¹⁴ encontraron una asociación significativa entre bajos valores de VitD a los 9 años y mayores puntuaciones en los síntomas depresivos a los 11 y los 14 años, asociación que persistió tras controlar por una serie de posibles confusores.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha propuesto la VitD en el tratamiento de los pacientes con depresión; se ha utilizado como tratamiento preventivo, tratamiento único, como coadyuvante al tratamiento convencional y en el tratamiento de la depresión resistente o que no mejora con el tratamiento convencional. Bertone-Johnson et al.¹⁵ examinaron en una muestra grande (n = 81.189) la suplementación de VitD en la dieta al inicio del tratamiento, y encontraron que los pacientes con mayor ingesta tenían menos síntomas depresivos a los 3 años de seguimiento.

Muchos pacientes con depresión no logran la remisión después de varios tratamientos consecutivos; el papel de la VitD como agente terapéutico en estos pacientes es prometedor, pero sigue habiendo controversia. Un examen sistemático y metanálisis encuentra una relación inversa estadísticamente significativa entre los valores de VitD y el riesgo de depresión al analizar los datos de observación¹⁶, aunque Aucoin et al.¹⁷ encuentran que, debido a diferentes inconsistencias metodológicas de los trabajos analizados, no se puede sacar conclusiones sobre el papel de la VitD en la depresión resistente al tratamiento.

En un metanálisis más reciente, Vellekkatt et al.¹⁸ concluyen que, si bien la suplementación con VitD impacta favorablemente en los índices de depresión mayor, aunque con un tamaño de efecto moderado, sus resultados deben considerarse provisionales por el escaso número de ensayos de calidad disponibles.

En suma, la literatura científica evidencia que los pacientes con depresión presentan hipovitaminosis D¹⁹, que los valores basales normales y la suplementación de VitD en la dieta previenen la aparición de depresión y que en los pacientes depresivos, resistentes o no, la suplementación de VitD agregada al tratamiento convencional mejora el cuadro clínico¹⁷.

Objetivo

El propósito del trabajo es analizar la relación entre la depresión y los valores de VitD, controlando por la influencia de la estación del año.

Material y métodos

Se empleó un diseño observacional transversal. El trabajo se llevó a cabo en 2 ciudades de la Argentina con latitudes similares y distantes entre sí 236 km: la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) (latitud, 34°36'47"S) y Junín (latitud, 34°35'1,8"S). Inicialmente se solicitó el consentimiento informado, y luego se dosificó VitD a 150 mujeres con edades entre 28 y 78 años. Luego se las dividió en 3 grupos:

- Grupo 1: 50 mujeres de la CABA, diagnosticadas de trastorno depresivo mayor por un psiquiatra experimentado siguiendo los criterios del DSM-V; en ese momento sin tratamiento antidepresivo (TAD).
- Grupo 2: 50 mujeres que llegaron a la consulta con diagnóstico de depresión y ya llevaban en tratamiento un mínimo de 6 meses; este grupo llegó a la consulta, no psiquiátrica, del Centro de Endocrinología de Junín por motivos de dicha especialidad, no por depresión.
- Grupo 3, considerado grupo de control: 50 mujeres que consultaron en el Centro de Endocrinología por motivos de la especialidad sin enfermedad psiquiátrica, medicación o antecedentes de esta.

Se tomaron como criterios de exclusión de todos los grupos: pacientes que cursaran enfermedades del metabolismo fosfocálcico o tomaran alguna medicación que pudiera alterarlo.

Conociendo las diferencias estacionales de los valores de VitD, se subdividieron los 3 grupos y se estudiaron en las variables invernal (n = 25) del 21 de marzo al 21 de septiembre y estival (n = 25) del 21 de septiembre al 21 de marzo.

La VitD se dosificó por diferentes laboratorios con métodos convencionales de la práctica clínica habitual. Los valores de VitD se consideraron como los normales deseables (> 30 ng/ml), de insuficiencia (20-30 ng/ml), de insuficiencia grave (20-10 ng/ml) o de deficiencia (< 10 ng/ml).

Análisis de datos

Mediante un programa estadístico computarizado, se obtuvieron en primera instancia los valores de VitD conforme a los distintos grupos de comparación (sujetos con depresión sin TAD, sujetos con depresión en TAD y sujetos sin depresión) (tabla 1).

Tabla 1 – Valores de vitamina D en los tres grupos de comparación (n = 150)

	Depresión sin TAD (n = 50)	Depresión en TAD (n = 50)	Controles sin depresión ni tratamiento (n = 50)
Vitamina D (ng/ml)	18,62 ± 8,42	23,80 ± 11,30	30,19 ± 10,21
Edad (años)	52,29	52	50,12

Valores normales de VitD: deseable, > 30 ng/ml; insuficiencia, 20-30 ng/ml; insuficiencia grave, 20-10 ng/ml; deficiencia, < 10 ng/ml.

Tabla 2 – Comparación de media (ANOVA) entre los tres grupos con corrección por HSD de Tukey. Variable dependiente: vitamina D

(i) Grupos:	(j) Grupos:	Diferencia de medias (I-J) Límite inferior	Error típico Límite superior	Sig. Límite inferior	Intervalo de confianza dl 95%	
TAD	Sin TAD	5,18340(*)	2,01031	0,029	0,4236	9,9432
TAD	Sin depresión	-6,39100(*)	2,01031	0,005	-11,1508	-1,6312
Sin TAD	Sin depresión	-11,57440(*)	2,01031	< 0,001	-16,3342	-6,8146

Sin TAD: deprimidas sin tratamiento con antidepresivos; TAD: deprimidas en tratamiento con antidepresivos.
La diferencia de medias es significativa con $p < 0,05$.

Tabla 3 – Valores de vitamina D y edad en los casos evaluados durante el periodo estival (n = 76)

	Depresión sin TAD (n = 25)	Depresión en TAD (n = 26)	Controles sin depresión ni TAD (n = 25)
Vitamina D (ng/ml)	20,78 ± 9,02	26,61 ± 10,64	33,81 ± 8,75
Edad (años)	50,64	51,62	51,72

TAD: tratamiento con antidepresivos.

Valores normales de vitamina D: deseable, > 30 ng/ml; insuficiencia, 20-30 ng/ml; insuficiencia grave, 20-10 ng/ml; deficiencia, < 10 ng/ml.

Después se analizó la distribución de normalidad de la variable cuantitativa con las pruebas Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Cotejada la normalidad, se aplicaron las pruebas paramétricas ANOVA seguidas de comparación entre los subgrupos por HSD de Tukey (tabla 2) y la prueba de la t de Student (tabla 5). Se aceptó como umbral de la significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Considerando posibles efectos de la variable estación del año en los valores de VitD, se presentan estadísticos descriptivos complementarios para casos evaluados en el periodo estival (tabla 3) y el periodo invernal (tabla 4).

Resultados

Como se observa en las tablas 1 y 2, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de comparación. El grupo de participantes con depresión (sin tratamiento) obtuvo los valores de VitD más bajos, compatibles con insuficiencia grave. El grupo de participantes con depresión (en tratamiento) obtuvo valores más altos que el grupo anterior, aunque en la franja insuficiente, mientras que el tercer grupo (de control, sin depresión) obtuvo los valores de VitD más altos y acordes con lo deseable.

Discusión

Este trabajo tiene por objetivo relevar y comparar los valores de la VitD en un grupo de mujeres adultas con depresión sin

TAD, otro grupo con depresión en TAD y un tercer grupo sin depresión (control). Se tuvieron en cuenta posibles variables confusoras, como la edad y la estación del año.

El primer hallazgo que considerar es la confirmación de que las pacientes depresivas con o sin TAD presentan bajas concentraciones plasmáticas de VitD, que se mantienen a pesar de la edad y la estación del año en que se midan. Las mujeres con depresión (sin tratamiento) presentaron insuficiencia grave de VitD. Por su parte, el grupo con depresión (en TAD) registró valores de VitD más altos, aunque en la franja de insuficiencia. Solo el grupo de control (sin depresión) obtuvo cifras de VitD en el intervalo normal. Es importante recalcar que todas las diferencias señaladas resultaron estadísticamente significativas. Asimismo, se debe considerar que estas diferencias fueron independientes de la edad, una posible variable de confusión.

Otra observación, como era de esperar, es que los valores de VitD de todos los grupos fueron más bajos en el periodo invernal que en el estival. Hasta los sujetos del grupo de control también mostraron valores de leve insuficiencia en la evaluación invernal. De todos modos, esas diferencias solo alcanzaron valores estadísticamente significativos en el grupo sin depresión. Es interesante considerar que, aun con la modificación estacional, se mantuvo la estructura en la cual se observaba la insuficiencia más ostensible en el grupo sin tratamiento y una insuficiencia más leve en el grupo con tratamiento.

Claramente, estas observaciones van en línea con la actual evidencia de la literatura internacional en la relación entre

Tabla 4 – Valores de vitamina D y edad en los casos evaluados durante el periodo invernal (n = 74)

	Depresión sin TAD (n = 25)	Depresión en TAD (n = 24)	Controles sin depresión ni tratamiento (n = 25)
Vitamina D (ng/ml)	16,46 ± 7,32	20,76 ± 11,43	26,58 ± 10,43
Edad (años)	53,38	52,57	48,52

TAD: tratamiento con antidepresivos.
Valores normales de vitamina D: deseable, > 30 ng/ml; insuficiencia, 20-30 ng/ml; insuficiencia grave, 20-10 ng/ml; deficiencia, < 10 ng/ml.

Tabla 5 – Prueba de la t de Student

	Vitamina D (ng/dl)	P
<i>Deprimidas sin TAD</i>		0,070
Periodo estival	20,78 ± 9,02	
Periodo invernal	16,46 ± 7,32	
<i>Deprimidas en TAD</i>		0,067
Periodo estival	26,61 ± 10,64	
Periodo invernal	20,76 ± 11,43	
<i>Sin depresión</i>		0,011
Periodo estival	33,81 ± 8,75	
Periodo invernal	26,58 ± 10,43	

TAD: tratamiento con antidepresivos.
Valores normales de vitamina D: deseable, > 30 ng/ml; insuficiencia, 20-30 ng/ml; insuficiencia grave, 20-10 ng/ml; deficiencia, < 10 ng/ml.

VitD, cerebro y depresión. Uno de los mecanismos considerados es que la VitD afectaría a la función del cerebro y el estado de ánimo a través de su efecto en diferentes neurotransmisores^{2,3,20,21}, por ejemplo, en la serotonina (5HT), un neurotransmisor muy estudiado por su participación tanto en la fisiopatología de la depresión como en su tratamiento. La VitD parecería tener un papel importante en el control de la síntesis y el mantenimiento de las concentraciones normales de 5HT mediante la activación del promotor de la 5HT-triptófano-hidroxilasa2, al tiempo que reprime la expresión de la 5HT-triptófano-hidroxilasa1; esto indicaría que la insuficiencia de VitD alteraría la producción de 5HT, con la consiguiente alteración del humor^{12,22,23}. Asimismo hay evidencia preclínica y clínica de la capacidad de la VitD para aumentar las concentraciones cerebrales de DA y NA, por la cual se la considera un potencial neuroprotector. Parecería que también ejerce su efecto activando la acción de la enzima tirosina hidroxilasa, que tiene una función limitadora de la síntesis de DA^{12,24}. Más aún, es conocido que la suplementación de VitD, en la dieta o la adición directa, incrementa la concentración de DA y NA en diferentes áreas y circuitos vinculados con el ánimo.

Por otro lado, controlando la expresión de los genes responsables, la VitD participa en mantener la homeostasis del Ca²⁺ y el estrés oxidativo (ROS), equilibrio esencial para mantener las neuronas sanas y funcionales. Mientras que la hipovitaminosis D incrementa el Ca²⁺ y los ROS alterando la función neural, la concentración normal de VitD, como reduce el Ca²⁺, puede ser otro mecanismo plausible para prevenir y mejorar la depresión⁶.

Últimamente se viene estudiando con bastante énfasis el componente inflamatorio de la depresión, a partir del hallazgo del incremento de las citocinas interleucina (IL) 1,

IL-6, proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral (TNF), indicadores de un estado proinflamatorio de bajo grado en estos pacientes. Hay evidencia de que la VitD ejerce importantes efectos inmunomoduladores, sobre todo antiinflamatorios, activando la rama antiinflamatoria Th-2, y disminuyendo las citocinas Th-1 proinflamatorias. Por esta vía, es posible que la VitD disminuya el estado proinflamatorio asociado en algunos pacientes depresivos²⁵.

Como vemos, estas evidencias sostienen la noción de que la hipovitaminosis D alteraría la función 5HT, DA, NA, el equilibrio del Ca y ROS, y neuroinflamación; o sea, sostienen que la insuficiencia de VitD perturbaría la función de las neuronas y los circuitos neurales vinculados con la depresión; indican vías plausibles para entender que la hipovitaminosis D altera la función cerebral y secundariamente produce depresión. También nos explican mecanismos plausibles para el efecto preventivo de una concentración adecuada previa, y la mejoría clínica que produce el agregado de VitD al tratamiento convencional de la depresión.

La mayoría de las publicaciones indican que la insuficiencia de VitD podría ser causa de la depresión. Entre las causas más comunes de la hipovitaminosis D, están la falta de exposición al sol, la carencia en la dieta, síndromes de mala absorción, obesidad, insuficiencia hepática, embarazo y envejecimiento¹⁹. Sin embargo, la depresión no suele considerarse causa o factor de riesgo de hipovitaminosis D. Al respecto, por el diseño de nuestro estudio (transversal), no se puede descartar que la depresión haya sido la causa de la insuficiencia de VitD en las participantes de los grupos 1 y 2. Ya que, como proponen Eyles et al.¹², las alteraciones conductuales tornarían a las personas deprimidas más vulnerables a una hipovitaminosis D, los sujetos con depresión alteran sus hábitos saludables, salen menos, duermen más, reciben menos exposición solar y pueden llevar dietas inadecuadas de ingesta y absorción de la VitD. Asimismo, a medida que el TAD surte efectos terapéuticos, los sujetos mejoran el humor, salen más, se exponen más al sol y tienen mejores dieta, ingesta y absorción de VitD, lo que elevaría sus concentraciones plasmáticas. Esto mismo puede ser la explicación de los valores de VitD más altos en las mujeres del grupo 2 que en las del grupo 1.

Cabe advertir que no conocemos evidencia de mecanismos biológicos de la depresión que pudieran interferir en la síntesis de VitD (por alguna modificación o alteración en los sistemas neurohormonales, neurotransmisores o neuroinmunológicos). En este sentido, Rolf et al.²⁶ muestran que las neuronas hipotalámicas con receptores para CRF, componentes centrales del eje HPA, coexisten con receptores para VitD, por lo cual estas neuronas podrían responder a la VitD y al CRF. Si bien se desconoce si la VitD puede regular el eje HPA y

viceversa, se podría postular una «modulación cruzada» entre el CRF y la VitD en estas neuronas como una de las vías que expliquen la insuficiencia de VitD en la depresión.

Consideramos como hallazgo relevante del presente trabajo que mujeres en TAD, como las del grupo 2, tienen valores de VitD por encima de los del grupo con depresión sin tratamiento (grupo 1). Queda por dilucidar si este incremento es simplemente por el cambio de comportamiento y de hábitos o por algún mecanismo molecular de los TAD.

Por último, es necesario indicar que la depresión es una enfermedad compleja, multicausal, de presentación clínica heterogénea, con variados tratamientos y con diferentes mecanismos fisiopatológicos. De ellos se podría citar la actividad anormal del eje HPA, las alteraciones en el metabolismo y la concentración cerebral de 5HT y NA, la actividad anormal del eje tiroideo, las alteraciones en las señales neurotróficas como el BDNF que afectan a la neuroplasticidad, los déficits en el proceso de dopamina (DA) y recompensa cerebral, un estilo cognitivo anormal y un estado de neuroinflamación o activación de las citocinas cerebrales. Cabe la posibilidad de que la relación entre la VitD y la depresión pueda ser otro de los mecanismos intervinientes, o un subtipo diferente de depresión. Sería igualmente importante despejar mediante estudios prospectivos los siguientes interrogantes: ¿la falta de VitD sería una de las tantas causas de la depresión o la depresión produce la insuficiencia de VitD? ¿O se trata de una relación cruzada?

Limitaciones

Este estudio presenta limitaciones importantes. En primer lugar, la muestra está compuesta por sujetos de 2 centros urbanos diferentes, aunque cercanos entre sí. Segundo, las muestras de sangre para determinar la VitD se extrajeron y se analizaron en diferentes laboratorios. Tercero, el estudio se realizó solamente en mujeres, por lo cual no se puede generalizar a los varones. Cuarto, en función de su diseño (transversal), el estudio no permite establecer relaciones causales entre las variables (VitD y depresión). Quinto, no se consideró el estado clínico, la remisión o la recuperación de la depresión de las participantes del grupo 2.

Conclusiones y recomendaciones

A partir de los datos del estudio, se puede concluir que las mujeres con depresión tienen una insuficiencia grave, mientras que las depresivas en tratamiento presentan una insuficiencia leve de VitD. La insuficiencia de VitD se acentúa en el periodo invernal en todos los grupos, incluso en el grupo de sujetos sin depresión hubo valores de insuficiencia leve, pero se conserva la estructura de las diferencias entre los grupos. No hay evidencia de mecanismos biológicos claros que motiven la insuficiencia de VitD de las mujeres con depresión; el mecanismo más factible podría ser simplemente el cambio de comportamiento y de hábitos. Los datos de este estudio aportan evidencia para sostener la necesidad esencial de conocer la concentración de VitD de los pacientes que presentan síntomas depresivos, evaluar la posibilidad de utilizarla como agregado al tratamiento convencional, y una

concentración adecuada podría tener un papel en la prevención tanto de la enfermedad como de las recaídas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154Suppl:S57-73.
- McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim. *Trends Neurosci.* 2001;24:570-2.
- Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R. Health risks of hypovitaminosis D: A review of new molecular insights. *Int J Mol Sci.* 2018;19:892.
- Stumpf WE, Privette TH. Light, vitamin D and psychiatry. *Psychopharmacology.* 1989;97:285-94.
- Lansdowne ATG, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology.* 1998;135:319-23.
- Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460:53-71.
- Jääskeläinen T, Knekt P, Suvisaari J, et al. Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression. *Br J Nutr.* 2015;113:1418-26.
- Polak MA, Houghton LH, Reeder AI, Harper MJ, Conner TS. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms among young adult men and women. *Nutrients.* 2014;6:4720-30.
- Kerr DC, Zava DT, Piper WT, Saturn SR, Frei B, Gombart AF. Associations between vitamin D levels depressive symptoms in healthy young adult women. *Psychiatry Res.* 2015;227:46-51.
- Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord.* 2016;198:1-14.
- Menon V, Kumar Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions. *Indian J Psychol Med.* 2020;42:11-21.
- Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ, Vitamin D. effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34:47-64.
- Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3225-33.
- Tolppanen AM, Williams D, Lawlor DA. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D and calcium with cognitive performance in adolescents: cross-sectional study using data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25:67-74.
- Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1104-12.
- Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2013;17:447-55.
- Aucoin M, Cooley K, Anand L, et al. Adjunctive vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial. *Complement Ther Med.* 2018;36:38-45.
- Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med.* 2019;65:74-80.

19. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:153–65.
20. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* 2008;22:982–1001.
21. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord.* 2020;269:28–35.
22. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J.* 2015;29:2207–22.
23. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;13:19.
24. Cui X, Pelekanos M, Liu PY, Burne THJ, McGrath JJ, Eyles DW. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience.* 2013;236:77–87.
25. Antai-Otong D. Vitamin D: an anti-inflammatory treatment option for depression? *Issues Mental Health Nurs.* 2014;35:227–34.
26. Rolf L, Damoiseaux J, Huitinga I, et al. Stress-axis regulation by vitamin D3 in multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2018;9:263.