



INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACIÓN HÉCTOR A. BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MAESTRÍA EN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA CLÍNICA
2021-2023

**Niveles séricos de (25 OHD) en pacientes con trastorno
depresivo mayor atendidos por consulta ambulatoria durante
los meses de mayo a julio de 2023.**

ALUMNA: Evelina Schmidt

TUTOR: Sergio Remesar

MAIL: evelinaschmidt_6@hotmail.com

Buenos Aires, noviembre de 2024

Índice

Resumen	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PREGUNTA- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	9
Objetivos generales.....	9
Objetivos específicos	9
MARCO TEÓRICO	10
La vitamina D	10
Metabolismo de la Vitamina D.....	13
El Trastorno depresivo mayor (TDM).....	17
Tratamientos terapéuticos para el TDM.....	22
La vitamina D y la depresión	25
Material y métodos	33
Enfoque y tipo de investigación.....	33
Universo.....	33
Muestra.....	33
Normas éticas	33
Instrumento de recolección de datos.....	34
Plan de análisis	34
Operacionalización de las variables	35
Resultados.....	36
Discusión	47
Conclusiones	51
Bibliografía.....	53
Anexos	56

Índice de tablas

Tabla 1. Sexo de los pacientes	38
Tabla 2. Rangos etarios de los participantes	39
Tabla 3. Gravedad de la depresión	40
Tabla 4. Niveles séricos de vitamina D de los participantes	41
Tabla 5. Tipo de ISRS y dosis	42
Tabla 6. Gravedad de la depresión respecto del sexo de los pacientes	43
Tabla 7. Rango de edad y gravedad de la depresión	43
Tabla 8. Gravedad de la depresión y nivel de vitamina D	44
Tabla 9. Tipo y dosis de ISRS y gravedad de la depresión	45
Tabla 10. ISRS, dosis y nivel de vitamina D	46

Índice de gráficos

Gráfico 1. Sexo de los pacientes	38
Gráfico 2. Rangos etarios de los participantes	39
Gráfico 3. Gravedad de la depresión	40
Gráfico 4. Niveles séricos de vitamina D	41
Gráfico 5. Tipo de ISRS y dosis	42

Resumen

Algunos ensayos con muestras diversas de pacientes han venido profundizando en los efectos de la vitamina D para contrarrestar los síntomas depresivos en diversos grupos de poblaciones. Esta investigación presta atención a la temática y por ello tiene como objetivo principal establecer la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de depresión en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor tratados con ISRS, durante los meses de mayo a julio del año 2023. Con este fin, se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, que empleó una muestra por conveniencia de 46 pacientes adultos de 18 a 65 años, con seguimiento y tratamiento ambulatorio por trastorno depresivo mayor, a quienes se observó sus características sociodemográficas de sexo, edad, gravedad de la depresión según Inventario de Depresión de Beck, niveles séricos de 25-OH-D, uso y dosis de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), a fin de establecer la relación entre los niveles de vitamina D y la gravedad de la depresión y si esto influía en el aumento de la dosis de antidepresivos.

Entre los resultados obtenidos, se encontró que una mayoría de los participantes de la muestra eran mujeres (84,8%), menores de 45 años (47,8%), con una gravedad de la depresión mínima o leve (89,1%) y niveles deficitarios de vitamina D (71,7%). También se encontró una alta frecuencia de pacientes con depresión mínima, leve y moderada con déficit de vitamina D. Para tratar estos casos, en especial aquellos graves y moderados, la opción más elegida era Sertralina 100 mg, por lo que se pudo observar que a mayor déficit de vitamina D se aumentaba la dosis del antidepresivo ISRS. Se concluyó que la depresión y los niveles séricos de 25-OH-D pueden estar relacionados, por lo que una suplementación con esta vitamina para pacientes con TDM puede tener beneficios, además de que hay un importante margen de seguridad, tolerabilidad y efectos secundarios mínimos.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina soluble en grasa que realiza múltiples funciones en el cuerpo. Además de regular los niveles de calcio y fósforo en el cuerpo y contribuir a la mineralización ósea, participa en diversos procesos cerebrales y neurocognitivos. De hecho, la deficiencia de esta vitamina también se ha relacionado con diversos trastornos psiquiátricos, incluida la depresión (Tomé A L, Cebriá R., González-Teruel A. et al., 2021).

La depresión es la enfermedad psiquiátrica debilitante común, cuyos mecanismos patológicos están asociados con múltiples aspectos de la función neuronal. Si bien la evidencia reciente ha sugerido consistentemente que con frecuencia se observa un estado subóptimo de vitamina D en pacientes con depresión. Sin embargo, los resultados sobre si la insuficiencia de vitamina D es un factor causal de depresión o es secundaria al comportamiento depresivo todavía son contradictorios. Aún existe una falta de consistencia acerca del método de determinación de vitamina D entre laboratorios, lo que ha empeorado aún más esta confusión (Geng C, Shaikh AS, Han W et al., 2019).

Existen estudios que exponen que la vitamina D tiene un papel importante en el control de la síntesis y el mantenimiento de las concentraciones normales de 5HT (serotonina) 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 Vitamina D alteraría la producción de 5HT (serotonina), con la consiguiente alteración del humor. Asimismo, hay evidencia preclínica y clínica de la capacidad de la Vitamina D para aumentar las concentraciones cerebrales de DA (dopamina) y NA (noradrenalina), por lo que se la considera un potencial neuroprotector (Manzanos I, Martino P, Audisio E. et al. , 2020).

Por lo tanto, se podría decir que los ISRS y la vitamina D tienen un efecto sinérgico sobre los niveles de serotonina en el cerebro, lo que podría mejorar el estado de ánimo y aliviar los síntomas de la depresión. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis y determinar las dosis óptimas y los posibles efectos secundarios.

De tal manera que, esta investigación tiene como propósito observar los niveles de vitamina D respecto de la gravedad de la depresión en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) y tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

PREGUNTA- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo establece la relación de los niveles séricos de vitamina D de pacientes adultos depresivos tratados con ISRS. En ese sentido, la pregunta-problema de la investigación es:

- ¿Cuál es la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de la depresión, de acuerdo con la escala de Beck, en pacientes adultos tratados con ISRS?

Otras preguntas secundarias al problema son:

- ¿Cuál es la relación entre los datos sociodemográficos de sexo y edad respecto de la gravedad de la depresión en este grupo de pacientes?
- ¿Cuáles son los niveles séricos de vitamina D respecto de la gravedad de la depresión?
- ¿Qué tipo de ISRS y dosis se prescribe en función de la gravedad de la depresión?

JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA

La depresión es una enfermedad mental con una relevante expansión e incidencia presente en diversas edades. Los trastornos depresivos figuran en la actualidad como uno de los principales problemas de salud, siendo frecuente en el contexto de la atención primaria y reconocida como el tercer motivo de consulta mundial (Quintana y Velazco, 2018).

Según la evidencia de la Organización Mundial de la Salud, más de 264 millones de personas se ven afectadas por la depresión en todo el mundo. Durante y después de la pandemia de Covid-19 este trastorno incrementó su prevalencia e incidencia en el mundo, con oscilaciones que van entre el 14,6% y el 48,3% en todas las poblaciones del globo (Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al., 2023).

Según los estudios, la deficiencia de vitamina D puede tener un papel preponderante en la depresión, en tanto influye en el sistema serotoninérgico y contribuye al sostenimiento del ritmo circadiano, cuestiones que están asociadas con los trastornos depresivos. Además, se ha venido acumulando evidencia acerca de los efectos beneficiosos de la vitamina D en los trastornos depresivos, como el TDM.

Conviene retrotraer el estudio de Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al. (2023), quienes realizaron un metaanálisis para observar si la suplementación con vitamina D o niveles séricos más elevados de vitamina D tenían un papel protector contra la depresión. Después de una búsqueda exhaustiva de estudios y de establecer diversos criterios, los autores seleccionaron 14 artículos para el análisis, dentro de los cuales se incorporaron mayormente ensayos controlados aleatorizados (ECA). De acuerdo con los datos agrupados, 10 de estos ensayos demostraron un efecto significativo de la vitamina D en la disminución de la depresión. Además que se determinó que esta vitamina tiene un factor de protección significativo contra los síntomas depresivos. El estudio recomendó suplementación con esta vitamina en

grupos de riesgo, como mujeres embarazadas, adultos mayores y personas con obesidad.

Otro estudio de Briggs B., McCarroll K., O'Halloran A. et al. (2019), a través de un estudio amplio de 4 mil personas en varias comunidades, encontró que la deficiencia de vitamina D en pacientes adultos era un predictor futuro de depresión, además de que puede tener afectación de cara a la adultez mayor, con efectos adversos en la longevidad y funcionalidad en etapas posteriores de la vida.

Adicionalmente, existen estudios que han determinado los efectos de la depresión en los mecanismos de mineralización ósea, donde también interviene la vitamina D. De hecho, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que son los fármacos de primera línea para la depresión, como el TDM, también intervienen en este proceso y pueden generar bajos niveles de mineralización ósea, según estudios en adolescentes y adultos en edad temprana (Calarge C., Mills J., Janz K. et al., 2018).

De igual modo, se ha demostrado en diversos estudios con animales que las concentraciones de serotonina están controladas en parte por la 1,25-dihidroxitamina D 3 (1,25D), el metabolito hormonal activo de la vitamina D. Además, la vitamina induce de forma acentuada en la expresión del gen TPH2 que es clave en la producción de serotonina. Adicionalmente, esta vitamina está relacionada con la regulación de la recaptación de serotonina. Al igual que los ISRS, los niveles séricos acordes de 25-OHD suprimen la recaptación de serotonina y potencia la neurotransmisión serotoninérgica (Sabir M., Haussler M., Mallick S. et al., 2018). Esto podría explicar por qué los niveles bajos de vitamina D se han asociado con la depresión.

A partir de este estado de conocimiento de la literatura actual, este trabajo buscará abordar los niveles de vitamina D en un grupo de pacientes diagnosticados con TDM que son tratados con ISRS. Este estudio permitirá determinar cuáles son las dosis

más recomendables de ISRS para estos pacientes a fin de optimizar el tratamiento terapéutico y mejorar los síntomas vinculados con la depresión.

El estudio posibilitará brindar mayores alternativas a pacientes con TDM grave según el inventario de Beck, además de que arrojará mayores conocimientos sobre una línea de investigación en plena discusión en el campo de la medicina psiquiátrica.

HIPÓTESIS

- Un menor nivel de vitamina D está relacionado con una mayor gravedad de la depresión, de acuerdo con la escala de Beck, en pacientes adultos diagnosticados con TDM.
- A menor nivel de vitamina D se requiere una mayor dosis diaria de ISRS en pacientes adultos diagnosticados con TDM.

OBJETIVOS

Objetivos generales

Establecer la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de depresión en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor tratados con ISRS, durante los meses de mayo a julio del año 2023.

Objetivos específicos

- Observar los datos sociodemográficos de sexo y edad de los pacientes respecto de la gravedad de la depresión.
- Determinar los niveles séricos de vitamina D en los pacientes respecto de la gravedad de la depresión.
- Identificar el tipo y dosis de antidepresivo en comparación con la gravedad de la depresión.

MARCO TEÓRICO

La vitamina D

La nomenclatura química genérica de la Vitamina D se es 25-hidroxivitamina D (25-OH D). La deficiencia de esta vitamina es altamente prevalente. Las estadísticas encontradas señalan que existen aproximadamente 1000 millones de personas en el mundo con deficiencia de Vitamina D, de las cuales 50% son adultos. Los niveles de la vitamina son bajos cuando están por debajo de 30 ng / ml, el cual es el límite inferior del intervalo de normalidad (Pilz S, Gaksch M., Grübler M. et al. , 2015)

La vitamina D es una sustancia que pertenece a la familia de los esteroides. Existen 5 formas de la vitamina D y de ellas la D2 (ergocalciferol) y la D3 (colecalfiferol) son las más ampliamente estudiadas. La principal fuente de Vitamina D3 en el ser humano se sintetiza en la piel, a través de la acción de rayos ultravioletas (UVB) solares que actúan sobre la 7-dehidrocolesterol. Otra fuente importante son los aceites de pescado (Pilz S, Gaksch M., Grübler M. et al. , 2015).

La vitamina D sintetizada en forma endógena e ingresada con dieta se almacena en el tejido adiposo y luego es transportada en la circulación sanguínea por una glucoproteína. En el hígado la vitamina D se convierte en 25-hidroxicolecalciferol y luego en los riñones se transforma en su forma activa el 1,25 dihidroxicolecalciferol, por acción de la alfa hidroxilasa. La forma activa de la vitamina D interactúa con receptores localizados en el núcleo de varias células del organismo, como enterocitos, osteoblastos las glándulas paratiroides, células endoteliales de la aorta y el músculo liso vascular (Pilz S, Gaksch M., Grübler M. et al. , 2015).

La vitamina D interviene en múltiples sistemas en el organismo. Tiene el potencial de afectar la presión sanguínea mediante varios mecanismos, incluidos los que involucran el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el endotelio y el músculo liso vascular. En ese sentido, los receptores de la Vitamina D se encuentran en

las células endoteliales, las células del músculo liso y los miocitos (Tamez H., Kalim S. & Thadhani R. , 2014).

Dicha vitamina es responsable de mejorar la función endotelial y reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, así como limitar la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) o parathormona (Beveridge L., Struthers A, Khan F. et al., 2015)

Los estudios confirman que entre 80- 90% de la producción de Vitamina D en el organismo depende de la luz solar (Moyano P C., López R. F. & Castilla C. M., 2012). Esta Vitamina supone un importante papel durante la infancia puesto que de ella depende también la absorción del calcio. En efecto, existen estudios que han abordado el impacto actual que está teniendo la protección a la luz solar, especialmente a los rayos UVB, debido a la prevención de cáncer de piel u otros problemas, pero a expensas de otro tipo de padecimientos vinculados con el déficit de Vitamina D (Hansen L., Tjønneland A., Køster B. et al., 2016).

Como ya se ha indicado, la vitamina D es un grupo de hormonas liposolubles esteroideas, cuya característica única es la fotoisomerización, constituyendo un elemento clave en la biosíntesis del compuesto activo. Este proceso tiene lugar en la epidermis y proporciona hasta el 100% de la necesidad del cuerpo de vitamina D. Sin embargo, para que esto ocurra, la exposición al sol (radiación UV) es necesaria. A pesar de tener una fuente aparentemente “fácil” disponible, la deficiencia de vitamina D se ha convertido en un problema importante en todo el mundo (Wilczyński KM, Chęcińska K, Kulczyk K et al., 2022).

Actualmente, la deficiencia de vitamina D se define como una disminución de su concentración por debajo de 20 ng/ml (50 nmol / L), y además de la producción endógena, la principal fuente de esta vitamina es a través del suministro exógeno de productos vegetales (ergocalciferol) y animales (colecaltitriol), por ejemplo, los pescados grasos son una fuente rica de vitamina D. La deficiencia de vitamina D puede

tener graves consecuencias para la amplia gama de tareas que esta vitamina realiza en el cuerpo humano. La percepción clásica de la función de este grupo de compuestos incluye el control de la homeostasis calcio-fosfato y la resorción y reconstrucción ósea mediante la regulación de la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal y su secreción en los riñones, así como la modulación de la función osteoclástica. Este paradigma cambió con el descubrimiento de receptores nucleares para la vitamina D (VDR) en aproximadamente 50 tipos diferentes de tejidos (Wilczyński KM, Chęcińska K, Kulczyk K et al., 2022).

Uno de los lugares donde se descubrió la presencia de VDR son las neuronas y las células gliales, lo que llevó a nuevos descubrimientos en el campo de la función de la vitamina D en el sistema nervioso central (SNC). La investigación indica que la vitamina D puede participar, entre otros, en la regulación de la síntesis de neurotransmisores, aumentando la concentración de dopamina y serotonina en el SNC, en la biosíntesis de factores neurotróficos y ejerciendo efectos neuroprotectores al inhibir la síntesis de radicales libres de oxígeno e inducir la síntesis de glutatión (Wilczyński KM, Chęcińska K, Kulczyk K et al., 2022).

La vitamina D tiene numerosas funciones en el cerebro, como la neuroinmunomodulación, la regulación de los factores neurotróficos, la neuroprotección, la neuroplasticidad y el desarrollo cerebral. Además, los receptores de vitamina D se pueden encontrar en la corteza cingulada y el hipocampo. Se cree que la vitamina D influye en el sistema serotoninérgico y contribuye al mantenimiento de los ritmos circadianos, los cuales están asociados con síntomas depresivos (Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al., 2023).

La definición de concentraciones adecuadas para la 25OHD sigue siendo motivo de controversia. Así, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés) propone valores para la población general sana por encima de 20 ng/ml, mientras que la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) lo define para pacientes por

encima de 30ng/ml. Esta recomendación es apoyada por la sociedad de Endocrinología de Estados Unidos y otras sociedades científicas de múltiples países. Concentraciones séricas de 25OHD por encima de 30ng/ml asegurarían una adecuada salud ósea, pero es posible que sean necesarios valores superiores para obtener resultados favorables en otros objetivos de salud. Por otro lado, también resulta controvertido el valor sérico máximo recomendable de 25OHD (Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al., 2023).

Existen datos que sugieren que niveles por debajo de 100ng/ml no hay efectos tóxicos, por lo que algunos autores han propuesto concentraciones de 60-70ng/ml como punto de corte máximo recomendable. Sin embargo, en la actualidad está abierto el debate sobre si valores elevados de 25OHD (>50-60ng/ml) podrían asociarse con riesgo de muerte cardiovascular o de cualquier otra causa. Consideramos que conseguir concentraciones séricas de 25OHD entre 30 y 50ng/ml (75-125nmol/l) asegura el beneficio a nivel óseo manteniendo un adecuado perfil de seguridad y minimizando la inexactitud observada con los diferentes ensayos comercializados (Varsavsky M, Rozas M P, Becerra F A et al., 2017).

Metabolismo de la Vitamina D

Como se indicó anteriormente, existen 5 formas de la vitamina D (D1-D5), de ellas la vitamina D2 y la D3 son las más ampliamente estudiadas. El ergocalciferol o vitamina D2 es sintetizado fundamentalmente en las plantas y los animales invertebrados. Su ingreso al organismo es esencialmente a través de la dieta o en suplementos vitamínicos (Castro T, Fleites P, Carmona P. et al., 2016).

El colecalciferol (vitamina D3) es un compuesto hallado principalmente en los animales vertebrados y comúnmente consumido mediante aceites de pescado. La vitamina D3 es, además, sintetizada en la piel del cuerpo humano, mediante la acción de los rayos ultravioleta solares actuando sobre el 7-dehidrocolesterol (Castro T, Fleites P, Carmona P. et al., 2016).

Como ya se indicó anteriormente, la vitamina D3 o colecalciferol se obtiene primordialmente de los rayos solares, que se sintetizan en la piel a través del 7-dehidrocolesterol. Asimismo, la vitamina D2 o ergocalciferol proviene de alimentos como el pescado, los vegetales y los suplementos dietéticos. Posteriormente, esta vitamina D (colecalciferol y ergocalciferol) se hidroxila en el hígado dando lugar a la 25-OHD o calcidiol (Castro T, Fleites P, Carmona P. et al., 2016).

El 25-hidroxivitamina D (25 OHD) es la forma de vitamina D más abundante en el organismo y en la cual se refleja el estado, o bien de suficiencia o déficit de esta vitamina. El calcidiol o 25-OH-D es biológicamente inactivo y se hidroxila en el riñón, a través de la enzima 1- α -hidroxilasa, hasta convertirse en 1-25-dihidroxivitamina D (1-25-(OH) $_2$ -D o calcitriol), que es la forma "activa" de vitamina D. La 25-OH-D también puede hidroxilarse a 1-25-(OH) $_2$ -D en otros órganos y tejidos, actuando en el sitio donde se produce (acción autocrina y paracrina) (Moyano P C., López R. F. & Castilla C. M., 2012).

El nivel de Vitamina D o 25 -OH-D inferior a 30 ng/ml confirma la deficiencia de esta vitamina en el organismo. El indicador de normalidad ha sido consensuado por los especialistas en el sentido de que con éste se logra una máxima supresión en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Del mismo modo, se consigue con este nivel una absorción de calcio y de minerales adecuados a nivel intestinal (Moyano P C., López R. F. & Castilla C. M., 2012).

La deficiencia de vitamina D está vinculada especialmente con factores de riesgo cardiovascular y con hipertensión arterial (HTA). Esto se debe a que los valores séricos bajos de 25-OH D provocan el aumento de la síntesis de renina y angiotensina II. La vitamina D actúa como bloqueador de este sistema, el SRAA (Kheiri B, Abdalla A, Osman M. et al., 2018).

Asimismo, la diabetes mellitus 2 es otra consecuencia del déficit de vitamina D por cuanto los bajos niveles de 25-OH D incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno y la proteína G RhoA, que inhibe el transporte de glucosa intracelular y el

desarrollo de resistencia insulínica y con ello el síndrome metabólico (Kheiri B, Abdalla A, Osman M. et al., 2018).

Además, los efectos directos de la vitamina D sobre la calcificación y la proliferación del músculo liso contribuyen a generar efectos sobre la salud cardiovascular. De hecho, el alto nivel de vitamina D se asoció con un perfil lipídico favorable y una menor incidencia de síndrome metabólico (Kheiri B, Abdalla A, Osman M. et al., 2018).

Es por lo anteriormente descrito que la deficiencia de Vitamina D se asocia a múltiples problemas o consecuencias en el organismo, como un mayor riesgo de fracturas, infecciones, enfermedades metabólicas, inmunológicas, musculoesqueléticas una mala salud dental o incluso está asociada a cáncer colorrectal. Esto último se debe a que la vitamina D desempeña un rol fundamental en el mantenimiento del metabolismo del calcio y el fósforo y, por ende, en la salud ósea (Rabenberg M., Scheidt-Nave C., Busch M. et al., 2015).

Adicional a esto, en la revisión documental se encontró una multiplicidad de estudios que relacionan la prevalencia de enfermedades como diabetes, enfermedad coronaria, cáncer, arterioesclerosis, enfermedades musculoesqueléticas y HTA con déficit de Vitamina D. En algunos casos los pacientes presentan una o varias de estas patologías.

En la literatura se encontró que las enfermedades óseas y cardiovasculares son las más prevalentes cuando se presentan bajos niveles de 25-OH D. No obstante, no se ha determinado si el fenómeno causal es directo o si su deficiencia surge como efecto concomitante de problemas de obesidad, baja movilidad, mala nutrición y reducida exposición a la luz (Pilz S, Gaksch M., Grübler M. et al. , 2015).

Más recientemente, los estudios vinculados con salud mental están abordando el déficit de vitamina D como un factor predisponente o influyente en los trastornos

depresivos y del estado de ánimo. Son diversas las evidencias para apoyar esta hipótesis. En primer lugar, el papel que juegan los receptores de Vitamina D distribuidos en varias áreas del cerebro, como el sistema límbico, el cerebelo y la corteza, que controlan los comportamientos y están involucrados en el procesamiento emocional y los trastornos relacionados con el afecto. Otro factor es que esta vitamina regula la síntesis de serotonina mediante la modulación de la expresión del gen triptófano hidroxilasa. Por último, existen un rol modulador importante de Vitamina D en la regulación de las vías inmunoinflamatorias que ha demostrado ser relevante para la fisiopatología de la depresión al activar la respuesta al estrés (Boulkrane M, Fedotova J, Kolodyaznaya V. et al., 2020).

La carencia de vitamina D es ampliamente prevalente a nivel global (3,4). La principal razón de esto radica en la falta de exposición solar, que constituye la principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas. Bastan 5 a 15 minutos de exposición diaria entre las 10 AM y las 3 PM durante la primavera, el verano y el otoño para cubrir todos los requerimientos diarios. En contraste, las fuentes alimenticias son limitadas, principalmente compuestas por pescados grasos y huevos. No obstante, el contenido de vitamina D puede variar; por ejemplo, el salmón salvaje tiene concentraciones significativamente más altas que el de cultivo (8). Debido a esta situación, en los Estados Unidos, algunos productos como la leche, ciertos jugos, panes, yogures y quesos son fortificados con vitamina D (Miranda C D, Leiva B. L, León S J. et al., 2009).

En un estudio realizado en Chile, los autores indican que el déficit de esta vitamina ha ocasionado que se fortifiquen algunos aceites, leches descremadas, mantecas, así como los productos de los programas nacionales de alimentación complementaria, como los cereales, de acuerdo con las directrices establecidas por el Ministerio de Salud de ese país. Dichas directrices establecen que el límite máximo de fortificación es del 40 % de la dosis diaria de referencia (5 ug), es decir, 2 ug (80 UI) por

porción de consumo habitual. En cuanto a los suplementos nutricionales, se ha fijado como cantidad máxima diaria 20 ug de vitamina D (Miranda C D, Leiva B. L, León S J. et al. , 2009).

Además de la prevalencia general elevada de hipovitaminosis D, hay situaciones de mayor riesgo debido a una menor producción cutánea de la vitamina D. Estas situaciones incluyen a adultos mayores, personas de piel oscura o de raza negra, aquellos que usan bloqueadores solares o tienen una baja exposición solar debido a condiciones climáticas adversas. También se mencionan factores que contribuyen a una menor absorción de la vitamina D, como la cirugía bariátrica, la gastrectomía, el uso de medicamentos anticonvulsivantes y la presencia de síndromes de malabsorción (Miranda C D, Leiva B. L, León S J. et al. , 2009).

Es digno de destacar el caso de pacientes obesos, quienes, a pesar de la pérdida de grasa corporal, pueden experimentar una disminución de los niveles de 25-hidroxivitamina D en relación con el porcentaje de grasa corporal. Se sugiere que este fenómeno podría atribuirse al depósito de vitamina D en el tejido graso, una insuficiente hidroxilación hepática, la presencia de un estado inflamatorio asociado a la obesidad, entre otros factores. Es importante señalar que, contrario a lo que se podría esperar, el bypass gástrico no mejora el estado de la vitamina D; en efecto, tiende a empeorarlo, a pesar de la pérdida de grasa corporal (Miranda C D, Leiva B. L, León S J. et al. , 2009).

El Trastorno depresivo mayor (TDM)

La depresión es una enfermedad mental con una relevante expansión e incidencia presente en diversas edades. En la tercera edad suele ser una patología prevalente. Los trastornos depresivos figuran en la actualidad como uno de los principales problemas de salud, siendo frecuente en el contexto de la atención primaria y reconocida como el tercer motivo de consulta mundial (Quintana, I., & Velazco, Y., 2018). Una de cada 10 personas en el mundo padece depresión de acuerdo con las estimaciones de investigaciones actuales (Geng Ch, Shaikh A, Han W. et al., 2019).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) refiere que el trastorno depresivo mayor (TDM) representa un clásico dentro de los trastornos depresivos existentes. Según este manual, se presenta cuando existen cinco o más síntomas característicos durante dos semanas, los cuales conllevan cambios en el afecto, cognición y las funciones neurovegetativas, con remisiones interepisódicas (APA, 2014).

El primer síntoma del TDM es estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer por la vida y las actividades cotidianas. Por lo general, estas personas se sienten tristes, deprimidos, con sensación de vacío, desesperanza, se les ve llorosos. Otro síntoma importante es la pérdida o incremento de peso, sin hacer dieta, es decir, la modificación de más de 5% de su peso corporal en un mes (APA, 2014).

Entre otros signos característicos del TDM se encuentran el insomnio o dificultad para conciliar el sueño, o bien hipersomnias durante la mayor parte del día. Es evidente también la agitación o retraso psicomotor de estos pacientes durante el día, así como la fatiga o pérdida de energía (APA, 2014).

El Manual también indica que estos pacientes experimentan sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada todos los días, así como disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones. Otro aspecto son los pensamientos de muerte recurrentes o las ideas suicidas frecuentes y sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para ejecutar estos deseos.

Otros síntomas tienen que ver con la pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimiento de inutilidad, falta de concentración, deseo de morir, pérdida de apetito o de peso, insomnio, agitación o retraso psicomotor, entre otros, junto con somatizaciones más o menos pronunciadas. "Cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada" (Quintana & Velazco, 2018, p. 421).

Todos estos síntomas característicos del paciente con TDM se evidencian clínicamente y conllevan al deterioro social, laboral y en todas las áreas donde se desempeña la persona, sin que esto pueda atribuirse a los efectos de una sustancia o fármaco. Estas personas además tienen sentimientos de inutilidad, de culpa, experimentan un duelo por diversos motivos, lo cual no debe confundirse con un episodio depresivo, ya que se trata de síntomas que se suceden a diario.

La soledad es un fenómeno que se vincula con los síntomas depresivos en adultos mayores. El sentimiento de soledad es una experiencia negativa y dolorosa; se describe como el estado subjetivo originado en la discrepancia entre el nivel de contacto social alcanzado y el deseado. Esta experiencia de forma recurrente predispone a la persona a padecer trastornos depresivos (Rodríguez R R, Herranz-Rodríguez C, Kostov B, Gené-Badia J. et al., 2021).

El TDM tiene una prevalencia de 7% en Estados Unidos, con notables diferencias entre los grupos de edad. De igual modo, se ha presentado una importante prevalencia en mujeres, con tasas de 1,5 y 3 veces mayores respecto de los hombres (APA, 2014). Otros autores indican que la prevalencia de la depresión en el mundo se estima en el 3-5 % de la población adulta, pudiendo afectar de un 10-20 %, mayormente a mujeres. De hecho, se señala que ha tenido una presencia constante a lo largo de la historia de la humanidad, y en las últimas décadas presenta un importante aumento, hasta el punto de afirmar que se está ante la era de la depresión (Quintana & Velazco, 2018)

Según los estudios científicos, las mujeres son las que más tienden a desarrollar TDM. A propósito, se puede citar el estudio de Ortíz-Guzmán et al (2018), quienes se propusieron analizar la historia de abuso sexual en la infancia y su asociación con trastorno depresivo mayor en un grupo de 71 mujeres adultas. Se emplearon en este estudio diversos instrumentos como el Inventario de Depresión de Beck, el Índice de Abuso Sexual en la Infancia (IASI) y la Escala de Evaluación de la Adaptación Social (EAAS). El estudio encontró como resultados que 53.3% de las mujeres con depresión

mayor habían sufrido algún tipo de abuso sexual en la infancia, así como experiencias de maltrato en la etapa infantil. La investigación concluyó que son pocas las características que distinguen a las mujeres con TDM que fueron víctimas de abuso infantil (Ortíz-Guzman J., Ibarra-Alcántara M., Alvarado-Cruz F. et al., 2018).

Otros estudios también indican que unos 340 millones de personas en todo el globo padecen un trastorno depresivo. En Europa las cifras del TDM también oscilan en 7%. Además, se reporta que este trastorno ocasiona consecuencias adversas de salud, no mortales, pero que suponen un deterioro de la calidad de vida y un incremento de la discapacidad (Nicolau, J., & Masmiquel, L. , 2013).

El DSM-5 también refiere que TDM tiene correlatos neuroanatómicos, neuroendocrinos y neurofisiológicos, lo cual podría explicar su asociación con enfermedades como la diabetes mellitus, HTA, entre otras, dado que este trastorno se asocia con un mayor índice de masa corporal (IMC), peores hábitos dietéticos y sedentarismo. Asimismo, estos autores indican que algunos tratamientos farmacológicos inciden en los niveles glucémicos (Nicolau, J., & Masmiquel, L. , 2013).

Como se ha indicado, la depresión es un trastorno que afecta distintos sistemas y debe verse desde un punto de vista integral. Dentro de esta visión deben tomarse en consideración los planteos de la antropología y la psicología. La primera ciencia indica que el ser humano se desenvuelve en la sociedad como persona, término que proviene de “máscara”, que a su vez tiene su origen en el personaje de teatro. Es decir, que la persona humana ejerce roles en la sociedad; además, esto también demuestra que el individuo no se muestra a sí mismo tal cual es siempre o en todas sus facetas. En particular, durante la tercera edad se pueden experimentar sentimientos o emociones relacionadas con el temor a la muerte, o la sensación de sentirse incapaz o poco funcional. Esos sentimientos pueden generar desequilibrios en la persona producto de los cambios que experimenta a lo largo de la vida, en especial cuando no hay un

acompañamiento familiar adecuado o la persona no tiene los recursos sociales necesarios.

El origen de la depresión es muy multicausal. Desde la perspectiva psicoanalítica de autores como Klein (1975/2008), el duelo y los estados maniaco-depresivos se asocian con el amor de la madre en la infancia temprana. Es el deseo primario o el deseo del Otro y su falta como el disparador del vacío que experimenta el sujeto en la etapa adulta. Es decir, el duelo que se experimentó alguna vez en la infancia se reactiva, regresando a la posición depresiva infantil. En ese sentido, ese duelo que se experimentó tempranamente en la vida puede volver a despertar una posición depresiva que se retrotrae a los primeros conflictos edípicos.

De igual modo, se ha abordado la depresión en adultos mayores en asociación con algunas patologías clínicas como la diabetes *mellitus* (DM), en tanto este trastorno de salud mental tiene una vinculación con el eje psicoimmunoendocrino. Se puede mencionar un estudio encontrado en la literatura que estimó la prevalencia de depresión en personas como DM tipo 2 y su relación con otras variables sociodemográficas, de estilo de vida y clínicas en una población de España. Se trató de un estudio transversal con una muestra de 321 sujetos de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 29 y 85 años, diagnosticados con DM2. El estudio obtuvo que la prevalencia de depresión se estimó en un 32,7% y fue más elevada en las mujeres (43,3%) que en los hombres (24,6%). También se observó un incremento significativo de la prevalencia de depresión conforme aumenta la edad. El estado civil con mayor prevalencia de depresión fue el de los viudos/as. En todos los estados civiles, la prevalencia de depresión fue más alta en las mujeres, salvo en el caso de los divorciados en que tenían mayor proporción los hombres. Asimismo, la prevalencia de depresión aumentaba en relación inversa con el nivel de instrucción, siendo el riesgo 5 veces menor entre los sujetos con estudios universitarios. El estudio concluyó la prevalencia creciente entre la depresión y la diabetes, así como una elevada proporción de depresión no diagnosticada, lo cual tiene

un impacto en la salud. Sugirieron incluir una evaluación psicosocial a los pacientes diagnosticados con DM con instrumentos adecuados (Rodríguez C., Zapatero G. A y Martín R. M. , 2015).

De esa manera, la depresión también tiene relación con factores del eje IV, es decir, con aspectos familiares, problemas socioeconómicos, la soledad o la condición social y emocional de las personas. Requiere una evaluación integral del paciente y de sus circunstancias vitales. Este tipo de patologías mentales además se pueden agravar ante situaciones de crisis social generalizada, como fue el caso de la emergencia sanitaria ocasionada por la pandemia de Covid-19.

Tratamientos terapéuticos para el TDM

La mayoría de los fármacos utilizados tienen como elemento común la acción sobre el sistema monoaminérgico y el resultado es la regulación de serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina (NA) (Perez, 2017). En la década de 1980 con la fluoxetina hubo un importante avance en los inhibidores selectivos.

En este sentido, destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como los fármacos más empleados actualmente, los cuales actúan en la depresión mayor. Su mecanismo de acción común es la inhibición del transportador de serotonina (SERT, por sus siglas en inglés), que en condiciones normales reintroduce la serotonina sináptica a la neurona para ser reciclada, y libre de actuar en receptores postsinápticos y en autorreceptores 5-HT_{1A}, provoca cambios. Actualmente, se encuentran disponibles 6 ISRS, como la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram. Estos tratamientos farmacológicos comúnmente se dosifican en la práctica clínica y han desplazado a otros similares en las últimas décadas (Pérez, Speranza, Tamosiunas, & Tamosiunas, 2016).

Sin embargo, los ISRS no se recomiendan para el tratamiento de rutina de la depresión menor persistente, en menos de dos años de duración o TDM leve, ya que la relación riesgo- beneficio no es la esperada y su efecto en la depresión menor es similar

al placebo, según diferentes guías de consenso. Valga decir que el porcentaje de reacciones adversas difiere en los autores.

Por otra parte, se encuentran los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), que bloquean el transportador de noradrenalina (TNA), razón por la cual son conocidos como antidepresivos “duales”. Esto incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, y aumenta las concentraciones de DA a nivel de corteza prefrontal (Perez, 2017).

Los IRSN disponibles son venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran. Los inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND) incrementa las concentraciones sinápticas de NA y DA, otorgando propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, y al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual, que es uno de los efectos que provoca este tipo de fármacos. En este grupo se ubica el bupropion o anfebutamona (Perez, 2017).

Los inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN) bloquean el TAN, induciendo mayor disponibilidad sináptica de NA general, y de DA a nivel de corteza prefrontal, siendo sus fármacos la reboxetina y la atomoxetina. Igualmente, se localizan los agonistas de melatonina; el mecanismo de acción de los antidepresivos desarrollados con este principio es agonismo de receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, agregando propiedades antidepresivas; los antagonistas alfa-2, cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de autorreceptores y heterorreceptores noradrenérgicos. Los principales representantes de este grupo farmacológico son la mirtazapina y mianserina (Perez, 2017).

Asimismo, dentro de los inhibidores de recaptura de serotonina y antagonistas serotoninérgicos se localiza la trazodona, un fármaco con múltiples mecanismos de acción antidepresiva. También se encuentran los inhibidores de la monoamino oxidasa

(IMAO), los cuales, a pesar de su comprobada eficacia, han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpato-miméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos (Perez, 2017).

También se encuentran los antidepresivos tricíclicos (ATC), que, tras el descubrimiento de la clorpromazina como tratamiento antipsicótico para pacientes con esquizofrenia, con lo cual surgió la imipramina como el primer antidepresivo de este grupo. Luego se desarrollaron la desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina. Dentro de este grupo también se encuentran los antidepresivos multimodales, de reciente introducción a la terapéutica psiquiátrica, que combina mecanismos de acción, como la inhibición de SERT, DAT y NET, los agonistas de receptores 5-HT y 5HT antagonismo de 5-HT y 5-HT, entre los cuales se ubica la vortioxetina (Perez, 2017).

De igual forma, las benzodiazepinas (BZD) son uno de los grupos farmacológicos más prescritos para los trastornos del sueño y coadyuvantes de la depresión en adultos mayores. Todas las BZD actúan promoviendo la unión del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) con el receptor GABAA, un canal de cloro pentamérico activado por ligandos. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC), por lo que la acción de las BZD se debe a un aumento de este efecto inhibitorio. El receptor GABAA tiene un único sitio de unión para BZD, pero también posee otros sitios de unión alostéricos para una variedad de agentes depresores del SNC como los barbitúricos y los anestésicos (Urtasun M. A., Cañas M. & Mordujovich-Buschiazzo P., 2020).

Los principales efectos de las BZD son a nivel del sistema nervioso central (SNC), particularmente en una variedad de funciones de este sistema. Por esta razón, también se les denomina fármacos ansiolíticos agudos de acción central (Greenblatt D. J., Divoll M., Abernethy D. R., Ochs D. R. et al., 1983). No obstante, existen controversias sobre estos fármacos en la literatura frente al uso prolongado. Si bien es

cierto que su amplio margen terapéutico permitió usarlas en la actualidad con menos riesgos que sus antecesores, sigue siendo necesario tener claro que, a la hora de su prescripción y el uso prolongado, conlleva riesgos y reacciones adversas frecuentes, algunas de ellas incluso graves, como el aumento de riesgo de caídas, fracturas, accidentes, deterioro cognitivo, inclusive limitantes de la calidad de vida.

En síntesis, la literatura y los metaanálisis exponen que los antidepresivos actuales de mayor eficacia son el escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina. Sin embargo, las guías de tratamiento sugieren que debe considerarse el cuadro depresivo, las comorbilidades, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, disponibilidad en el medio, así como considerar toda la historia del paciente dada las particulares que presentan los adultos mayores.

Bernal y Muñoz (2016) plantean que la elección de la medicación debe estar basada en “el perfil de síntomas del paciente, el potencial beneficio, la tolerabilidad y el riesgo/beneficio con el propósito de diseñar una estrategia para cada paciente” (p. 249), Por ejemplo, en casos de enfermos de cáncer los fármacos que han demostrado mayor eficacia y tolerabilidad han sido los ISRS, la mirtazapina y los antidepresivos de acción dual.

(Pérez, Speranza, Tamosiunas et al. (2016) manifiestan que la paroxetina es una de las más eficaces y reafirma que los antidepresivos de perfil dual han demostrado eficacia por su rapidez de acción y su utilidad en síntomas colaterales como los síntomas vasomotores y los dolores. La mirtazapina es de gran utilidad en síntomas como el dolor, náuseas, insomnio y ansiedad.

La vitamina D y la depresión

Son diversas las investigaciones que asocian los niveles bajos de vitamina D con los trastornos depresivos. Esto obedecería a que los receptores de esta vitamina se ubican en muchos tejidos y de igual modo se encuentran en el cerebro, específicamente

en la corteza prefrontal, el hipocampo, el giro cingulado, el tálamo, el hipotálamo y la sustancia negra. Estas regiones son relevantes en la fisiopatología de la depresión (Akpınar S y Karadağ M., 2022).

La vitamina D tiene un efecto esteroide neuroactivo y por ello tiene un rol clave en la expresión de neurotransmisores, así como en la regulación de factores neurotróficos, la neuroinmunomodulación, la producción de antioxidantes y factores neurotróficos, lo que hace biológicamente plausible que esta vitamina se asocie con la depresión (Geng C, Shaikh AS, Han W et al., 2019).

La relación entre la vitamina D y la depresión todavía no está completamente esclarecida, dado que se desconoce si son los niveles bajos de vitamina D los que causan depresión o si la depresión ocasiona el déficit de esta vitamina. La certeza es que el riesgo de depresión se acentúa con niveles séricos bajos de 25-OH-D (Geng C, Shaikh AS, Han W et al., 2019).

También se ha determinado que la enzima activadora de la vitamina D 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) está distribuida en muchos tipos de células diferentes de diversas zonas del SNC, especialmente en las neuronas de la amígdala y las células gliales del hipotálamo. Esta distribución posibilita asociar la vitamina D con las enfermedades neuropsiquiátricas (Akpınar S y Karadağ M., 2022). La presencia de los receptores de vitamina D en el SNC a través de estudios inmunohistoquímicos proporcionó los primeros indicios reales sobre el papel de la vitamina D en la función cerebral y la depresión (Geng Ch, Shaikh A, Han W. et al., 2019).

En particular, la deficiencia de vitamina D altera los neurotransmisores y la neuroplasticidad, que están involucradas en los sistemas depresivos. Esta vitamina modula los niveles de iones de calcio neuronales (Ca^{2+}). De ese modo, el déficit de vitamina D aumenta el Ca^{2+} incrementando con ello el riesgo de depresión (Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N. et al., 2018).

Algunos estudios indican que son las mujeres las más propensas a padecer depresión cuando tienen bajos niveles séricos de 25-OH D. De hecho, se han estudiado las diferencias de género respecto de los trastornos depresivos desde la adolescencia, por procesos que no se comprenden del todo aún. No obstante, se puede decir que el ambiente interactúa con los genes en el equilibrio hormonal. Adicionalmente, otro periodo en que las mujeres tienen una alta prevalencia de depresión es posterior al parto (Boulkrane M, Fedotova J, Kolodyaznaya V. et al., 2020).

La vitamina D interfiere no solo en la depresión posparto sino también en la prenatal de acuerdo con las investigaciones. De hecho, alrededor de 18% al 19% de las mujeres en estado de gravidez o posterior al alumbramiento padecen depresión, una problemática que sigue en estudio y que afecta la funcionalidad de la madre y el desarrollo favorable del bebé en las primeras etapas de la vida. Este fenómeno se ha asociado con diversos factores y mecanismos fisiopatológicos, en los cuales cumple un papel preponderante la dieta y el déficit de vitamina D. De hecho, se sugiere la suplementación con 2000 UI/día de vitamina D durante el embarazo para reducir el riesgo de depresión prenatal. (Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N. et al., 2018).

También se ha reconocido que tanto la depresión como la ansiedad se asocian frecuentemente con un estado inflamatorio de bajo grado y un aumento periférico de las proteínas de fase aguda y las citocinas inflamatorias. En ese marco, la vitamina D influye en la polarización de las células T a un fenotipo de células T auxiliares de tipo 2 (Th2), atenuando el tipo 1 proinflamatorio de células T auxiliares (Th1) y estimulación de las respuestas antiinflamatorias de las células Th2. La vitamina D puede inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias de las células Th1, como la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el interferón (IFN)- γ e inducir las de las citocinas antiinflamatorias de las células Th2, como la IL-4 y la IL-10 (Casseb G., Kaster M. & Rodrigues A., 2019).

Sin embargo, la tesis de que la concentración óptima de vitamina D tiene efectos sobre los síntomas depresivos no tiene suficiente aval todavía en los estudios, en tanto no hay hallazgos suficientemente concluyentes. Un análisis hizo referencia a dos ECA muy grandes, en el que se evaluaron 25.871 participantes, en los que la suplementación de vitamina D no fue significativamente mejor que el placebo en cuanto a los criterios de valoración primarios; en estos estudios la disminución de los síntomas depresivos y su recurrencia se incluyó como criterio secundario, sin hallazgos hasta el momento. Además, otro ECA con 126 participantes con una concentración sérica de 25-OH-D <30 nmol/L no encontró ningún efecto sobre los síntomas depresivos. Por estos motivos, algunos estudios no respaldan con fuerza la hipótesis de que la suplementación con vitamina D mejore los síntomas depresivos y el mal funcionamiento físico (Jorde R. y Grimnes G., 2019).

Como se ha indicado, los estudios son diversos acerca del tema, con hallazgos importantes para seguir abordando en torno a la asociación entre depresión y vitamina D y todavía hacen falta más estudios al respecto. Se puede mencionar la investigación de Alavi, Khademalhosseini, Vakili et al. (2019), la cual indicó que la prevención y el tratamiento del TDM en la población de edad avanzada es un tema crucial y la vitamina D podría tener un rol importante en este sentido. A partir de esta premisa, dichos autores se propusieron investigar el efecto de la suplementación con vitamina D en la gravedad de la depresión en población de edad avanzada a través de un ECA durante los años 2016-2017. Emplearon una muestra final de 80 pacientes que cursaban tratamiento para la depresión, los cuales se dividieron en dos grupos, 40 que recibieron suplementación con vitamina D y otros 40 que recibieron placebo durante 8 semanas.

En el estudio que se viene indicando, los pacientes del primer grupo recibieron 50.000 unidades de vitamina D3 semanalmente durante las 8 semanas a la hora de la comida. Los del segundo grupo recibieron placebo semanalmente a la misma hora. Los tratamientos de rutina para la depresión continuaron para ambos grupos. Valga decir

que todos los pacientes tenían deficiencia de vitamina D (inferior a 30 ng/ml) antes de la intervención. a concentración basal media de 25(OH)D3 fue de $22,57 \pm 6,2$ ng/ml en el grupo de vitamina D y de $21,2 \pm 5,8$ ng/ml en el grupo placebo. La vitamina D aumentó a 43,48 ng/ml en el grupo de vitamina D y a 25,9 ng/ml en el grupo placebo. Ambos grupos tuvieron un incremento significativo en la concentración de vitamina D, aunque el aumento fue 4 veces mayor en el grupo que recibía suplementación de esta vitamina. A su vez, los resultados de la investigación arrojaron que la puntuación de depresión disminuyó de 9,25 a 7,48 en el grupo que tenía suplementación con vitamina D ($p = 0,0001$), mientras que hubo un aumento no significativo en la puntuación de depresión en el grupo placebo ($p = 0,867$). Antes de la intervención, la depresión grave (>10) no fue significativamente diferente en los grupos. Después de la intervención, ningún paciente del grupo de vitamina D tuvo depresión grave, pero 10 pacientes (25,6%) del grupo placebo tuvieron depresión grave ($p = 0,001$). El estudio concluyó que prescribir suplementación con vitamina D a pacientes adultos mayores con depresión puede beneficiarlos clínicamente. No obstante, los autores exhortaron a realizar más ensayos similares, ya que refieren limitaciones como la falta de suficiente control de algunas variables como la exposición al sol o que los pacientes del grupo control hayan tomado vitamina D (Alavi N M, Khademalhosseini S, Vakili Z. et al., 2019).

El estudio de Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H. et al. (2020) exploró el efecto de la suplementación con vitamina D en dosis altas sobre la depresión, los neurotransmisores y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA). La muestra de este estudio estuvo constituida por un total de 56 pacientes, de los cuales 28 se incluyeron en el grupo experimental con suplementación de vitamina D y otro grupo de 28 participantes como control. El ensayo duró 8 semanas. Valga decir que 50 eran mujeres (89,29%) y 6 hombres (10,71%) con un promedio de edad de 43 años. Después de la intervención, el nivel de vitamina D mejoró significativamente solo en el grupo experimental. La concentración final de 25-OH-D fue significativamente mayor en el

grupo de intervención en comparación con el grupo control ($40,83 \pm 28,57$ frente a $+5,14 \pm 23,44$ nmol/L), encontrándose una asociación estadística ($P < 0,001$). Las puntuaciones del Inventario para la Depresión de Beck disminuyeron significativamente en el grupo que tenía suplementación vitamina D respecto del grupo control. Además, en este último grupo bajaron las concentraciones de oxitocina, si bien no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Se concluyó que la suplementación con 50.000 UI de vitamina D durante ocho semanas aumentó la concentración de 25(OH)D en pacientes con depresión leve y moderada, así como también mejoró la gravedad de la depresión y el estado de ánimo en estos pacientes. Sin embargo, no se demostró que esta vitamina altere las concentraciones séricas de oxitocina y serotonina plaquetaria en el grupo experimental o de intervención. Por esta razón, el estudio no encontró evidencia de que el efecto antidepresivo de la suplementación con vitamina D estuviera mediado por los cambios en dichos neurotransmisores.

Otro ensayo clínico que conviene comentar es el de Zhu C, Zhang Y, Wang T. et al. (2020), quienes también investigaron si los suplementos de vitamina D pueden mejorar eficazmente los síntomas de depresión en pacientes con ansiedad durante 6 meses. Se incluyeron 158 participantes con niveles séricos de vitamina D similares, así como con edades, sexo y nivel educativo sin diferencias significativas. Los participantes se dividieron en dos grupos, un grupo experimental, que recibió vitamina D y otro grupo control. Entre los resultados, se encontró que en el grupo que recibió 1600 UI diarias durante 6 meses de 25-OH-D no hubo un significativo en los síntomas depresivos, pero sí se presentó una mejora significativa en los síntomas de ansiedad respecto del grupo control. De ese modo, los autores determinaron que los altos niveles de vitamina D pueden contribuir con la disminución de los síntomas de ansiedad en pacientes depresivos con déficit de vitamina D.

Además de las propiedades o contribuciones de la vitamina D sobre los síntomas ansiosos y depresivos, otros estudios han valorado los beneficios de la 25-OH-D en la

mejora de las capacidades cognitivas, por lo que aconsejan la suplementación para pacientes que padecen demencia, deterioro cognitivo y otros trastornos psiquiátricos como esquizofrenia. De hecho, otra sugerencia para el uso de suplementación con vitamina D tiene que ver con que, los síntomas de depresión incluyen la afectación de la atención y la cognición, los cuales influyen en la depresión crónica. Esto obedece a que los trastornos depresivos crean un deterioro neuropsicológico en el que están implicadas cuatro regiones cerebrales interrelacionadas, que son el circuito límbico-frontal, la amígdala, el circuito hipocampo-prefrontal y el sistema catecolaminérgico. Esto apoya evidencia sobre la asociación entre la deficiencia de vitamina D con el funcionamiento de áreas del cerebro, además de otras regiones que involucran al sistema renal, óseo, intestinal y cardiovascular (Roy N M, Al-Harhi L, Sampat N. et al., 2021).

Finalmente, se hará referencia a un estudio actual de Rahman S, Waterhouse M, Romero B D et al. (2023) que investigó si la suplementación con vitamina D reduce los síntomas depresivos y la incidencia del uso de antidepresivos en adultos mayores australianos. Hubo varios grupos en este ensayo. Se analizaron los casos de 16.822 pacientes, de los cuales 8552 tomó 500 IU de vitamina D, mientras que 8270 participantes eran del grupo placebo. La duración media del tratamiento fue de 5 años. Durante el seguimiento, la concentración sérica media de 25(OH)D de los participantes en los grupos de vitamina D y placebo fue de 115 nmol/L y 77 nmol/L, respectivamente. Para analizar la incidencia del uso de antidepresivos, se incluyeron 16.670 participantes. En este grupo se presentó una mayor prevalencia de depresión y mayor incidencia de uso de antidepresivos en las mujeres.

En este estudio que se viene comentando, el 15% de los participantes o 2568 pacientes con suplementación con vitamina D y 1306 con placebo recibieron al menos un medicamento antidepresivo durante un seguimiento medio de 4,6 años. La proporción de incidencia del uso de antidepresivos no fue menor para el grupo de

vitamina D en comparación con el grupo placebo. El estudio encontró que no hubo un beneficio general de la suplementación mensual con 60.000 UI de vitamina D durante hasta 5 años en las mediciones de depresión. No obstante, al analizar los grupos se sugiere un posible efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en personas que tomaban antidepresivos al inicio o con una concentración basal de 25(OH)D más baja, pero un efecto desfavorable en participantes con IMC <25 kg/m² con una concentración basal de 25(OH)D más alta (Rahman S, Waterhouse M, Romero B D et al., 2023).

Como conclusión, dicho estudio indicó que es poco probable que la suplementación con vitamina D en poblaciones con una baja prevalencia de deficiencia de vitamina D sea beneficiosa para la depresión. Determinó que la suplementación puede causar daño en personas con un IMC bajo o un estado normal de vitamina D. Sin embargo, en personas con deficiencia de vitamina D puede tener efectos beneficiosos más allá de la salud musculoesquelética. Además, se encontró una leve mejoría del estado de ánimo en quienes recibían suplementación en los pacientes que usaban antidepresivos, lo cual permite respaldar más investigaciones que profundicen en los efectos de la vitamina D sobre la depresión (Rahman S, Waterhouse M, Romero B D et al., 2023).

Material y métodos

Enfoque y tipo de investigación

El estudio es de tipo observacional, descriptivo y transversal.

Universo

El universo se constituyó por pacientes adultos de 18 a 65 años que asistieron a consulta ambulatoria en el área de psiquiatría, en forma espontánea o derivados de obras sociales (OS), con tratamiento y seguimiento mensual por diagnóstico de TDM, durante los meses de mayo a julio de 2023.

Muestra

Se empleó un muestreo no probabilístico y por conveniencia de 46 pacientes masculinos y femeninos de 18 a 65 años de edad, que asistieron a consulta ambulatoria en el área de psiquiatría, en forma espontánea o derivados de obras sociales (OS), con tratamiento y seguimiento mensual por diagnóstico de TDM, durante los meses de mayo a julio de 2023. Se seleccionaron los pacientes necesarios hasta completar el número muestral establecido, considerando los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Criterios de inclusión: pacientes masculinos y femeninos de 18 a 65 años de edad, que asistieron a consulta ambulatoria en el área de psiquiatría, con tratamiento y seguimiento mensual por diagnóstico de TDM, durante los meses de mayo a julio de 2023.

Criterios de exclusión: pacientes que abandonaron el tratamiento, pacientes que no consientan participar en el estudio, pacientes fallecidos.

Normas éticas

Para desarrollar esta investigación, se consideraron los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los datos del estudio se tratarán con rigor confidencial y para los fines exclusivos de la investigación.

Se pidió a cada paciente la firma de un consentimiento informado, en el que se les indicó los objetivos y propósitos del estudio. Se les informó sobre la participación de

carácter gratuita, anónima y voluntaria, así como también que tenían derecho, si así lo quisieran, de retirarse del estudio en cualquier momento. Se les indicó que solo la autora del trabajo tendría acceso y conocimiento de los datos de los participantes de la investigación.

Instrumento de recolección de datos

Para el desarrollo del estudio se recopilaron los datos de cada paciente. En primer lugar, se recopiló la información sociodemográfica sobre la edad y sexo.

De igual manera, se tomaron los puntajes del Inventario de Depresión de Beck. Se trata de un instrumento validado en Brasil y autoaplicable que indica el grado de la depresión. Consta de 21 ítems sobre síntomas depresivos, con cuatro opciones de respuesta para cada uno, cuyos valores van de cero a tres puntos. La medida global obtenida al sumar el puntaje proporciona la gravedad de la depresión, siendo a mayor puntaje mayor nivel de gravedad (Ortíz-Guzman J., Ibarra-Alcántara M., Alvarado-Cruz F. et al., 2018). Este otorga puntajes entre 0 y 63 puntos, dependiendo del nivel de gravedad (leve, moderada y severa). De 0 a 13 el nivel es mínimo; 14- 19 leve; 20-28 moderada y 29-63 grave.

Se midió el nivel sérico de 25(OH)D en cada paciente, considerando un nivel normal, un nivel deficiente e insuficiente, tomando en cuenta los métodos ECLIA, QLIA y CMIA, donde deficiencia es un valor <20 ng/ml; insuficiencia 21 a 29 ng/ml y suficiencia >30 ng/ml. A su vez, se recopiló en cada uno de estos pacientes el tipo de ISRS y la dosis prescrita.

Plan de análisis

Todos los datos obtenidos se procesarán en el programa estadístico IBM SPSS v. 24.0 para observar las frecuencias y las significancias estadísticas ($p= 0,005$) para el posterior análisis de resultados a fin de obtener los principales hallazgos y aportes conclusivos de la investigación.

Operacionalización de las variables

Tipo de variable	Eje de análisis	VARIABLES	Unidad de medida	Escala de valores
Variable Independiente	Datos sociodemográficos	- Edad - Sexo	Porcentaje	- Edad informada - Femenino - Masculino
Variables dependientes	Vitamina D	Niveles séricos de vitamina D	Porcentaje	- Deficiencia (<20 ng/ml) - Insuficiencia (20 a 29 ng/ml) - Suficiencia (>30 ng/ml)
	TDM	Gravedad de la depresión según Inventario de Depresión de Beck	Porcentaje	- Mínima (0-13) - Leve (14-19) - Moderada (20-28) - Grave (29-63)
	Tratamiento con ISRS	Tipo de ISRS	Porcentaje	- Paroxetina - Sertralina - Escitalopram - Citalopram - Fluoxetina
	Dosis de ISRS	Dosis en mg/día	Porcentaje	- Sertralina 50-100 mg. - Paroxetina 20-60 mg. - Citalopram 20-80 mg. - Escitalopram 10-20 mg. - Fluoxetina 20 mg.

Resultados

Se analizaron un total de 46 pacientes, de los cuales 7 pacientes eran masculinos (15,2%) y 39 femeninos (84,8%) (ver tabla 1 y gráfico 1). En cuanto a los rangos de edad, estos se distribuyeron de la siguiente manera: 25-35 años (19,6%); 35-45 años (28,3%); 46-55 años (8,7%); 56-65 años (19,6%) y mayores de 65 años (23,9%). El grupo más frecuente es el de 35-45 años, representando casi un tercio de la muestra (ver tabla 2 y gráfico 2).

Respecto de la gravedad de la depresión en esta muestra, un total de 14 pacientes tenían depresión mínima (30,4%); 27 pacientes tuvieron depresión leve (58,7%), los cuales constituyeron el grupo mayoritario. A su vez, 4 pacientes tuvieron depresión moderada (8,7%) y un paciente sufría depresión grave (2,2%) (ver tabla y gráfico 3).

Con relación a los niveles séricos de vitamina D, un solo paciente tenía un nivel adecuado o suficiente (2,2%); 12 pacientes tenían insuficiencia (26,1%) y 33 pacientes presentaron deficiencia (71,7%). Es decir, el 97,8% de los pacientes tiene niveles inadecuados de 25-OH-D (ver tabla y gráfico 4).

Con relación a los tratamientos más prescritos en esta muestra, un total de 54,3% eran tratados con Sertralina. Un grupo de 16 participantes (34,8%) usaba Sertralina 100 mg; 7 7 pacientes (15,2%) usaba Sertralina 50 mg y 2 pacientes (4,3%) usaban Sertralina 75 mg. A su vez, 12 pacientes usaban Escitalopram de 20 mg (26,1%). Respecto de la fluoxetina, 4 pacientes usaban fluoxetina de 20 mg (8,7%) y un paciente (2,2%) Fluoxetina 30 mg. De igual modo, 4 pacientes (8,7%) usaban Paroxetina 20 mg (ver tabla y gráfico 5).

En relación con la gravedad de la depresión y el sexo, la mayoría de las mujeres presenta depresión leve (52,5%) (ver tabla 6). En cuanto a la gravedad de la depresión por edad, en las personas de 25-35 años hay mayormente depresión leve (10,9%) y un

caso de depresión grave (2,2%). En el grupo de 35-45 años también hay mayor concentración de participantes con depresión leve (23,9%) y dos casos de depresión moderada (4,3%). Otro grupo que destaca es el de mayor de 65 años con depresión mínima (13%), leve (8,7%) y moderada (2,2%) (ver tabla 7).

A su vez, se observa que a mayor gravedad de la depresión hay más posibilidad de padecer de deficiencia de vitamina D. De hecho, el único caso con niveles suficientes de vitamina D presenta depresión mínima (2,2%). Todos los casos moderados y graves tienen deficiencia de vitamina D. Además, el 50% de toda la muestra corresponde a pacientes con depresión leve y deficiencia de vitamina D (ver tabla 8).

En cuanto a los fármacos antidepresivos ISRS prescritos y la gravedad de la depresión, se encontró que en muchos casos leves (8,7%), pero también en moderados (8,7%) y graves (2,2%) se usaba Sertralina de 100 mg. Las dosis de 50 mg de este medicamento se usaron para casos de depresión leve (15,2%) y de 75 mg para casos leves también (4,3%). Fármacos como el Escitalopram 20 mg se usó en 12 pacientes (26,1%), 7 casos mínimos (15,2%) y 5 casos leves (10,9%). Este medicamento no se usó en casos moderados ni graves. Los otros medicamentos como Paroxetina de 20 mg y Fluoxetina de 20 y 30 mg también se emplearon mayormente para casos leves (ver tabla 9).

En cuanto a los niveles de vitamina D y el uso de ISRS, los pacientes que tenían mayor deficiencia de 25-OH-D tuvieron prescripción de Sertralina 100 mg (23,9%), seguido de Escitalopram 20 mg (15,2%) y Sertralina 50 mg (10,9%) (ver tabla 10).

Tabla 1. Sexo de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Masculino	7	15,2	15,2
	Femenino	39	84,8	84,8
	Total	46	100,0	100,0

Gráfico 1. Sexo de los pacientes

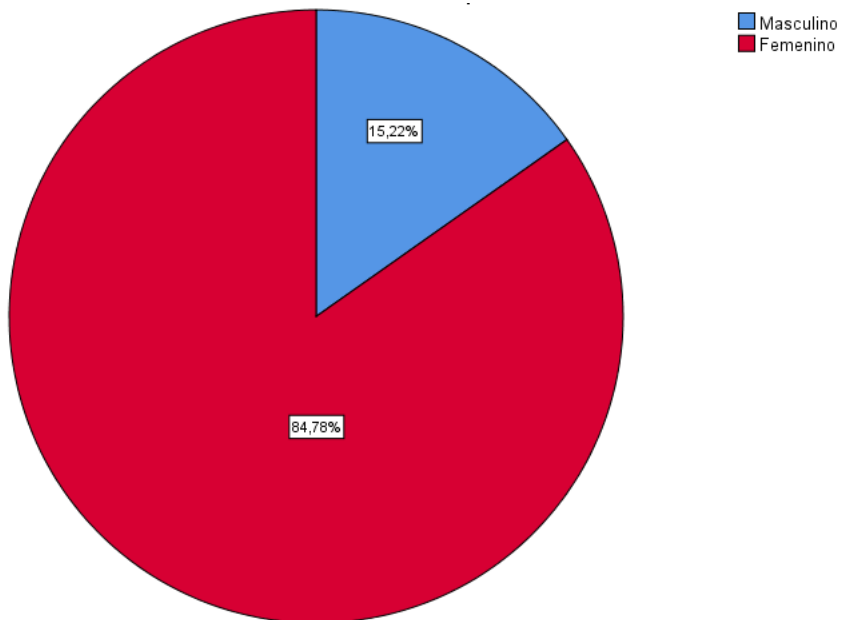


Tabla 2. Rangos etarios de los participantes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	25-35 años	9	19,6	19,6
	35-45 años	13	28,3	28,3
	46-55 años	4	8,7	8,7
	56-65 años	9	19,6	19,6
	Más de 65 años	11	23,9	23,9
	Total	46	100,0	100,0

Gráfico 2. Rangos etarios de los participantes

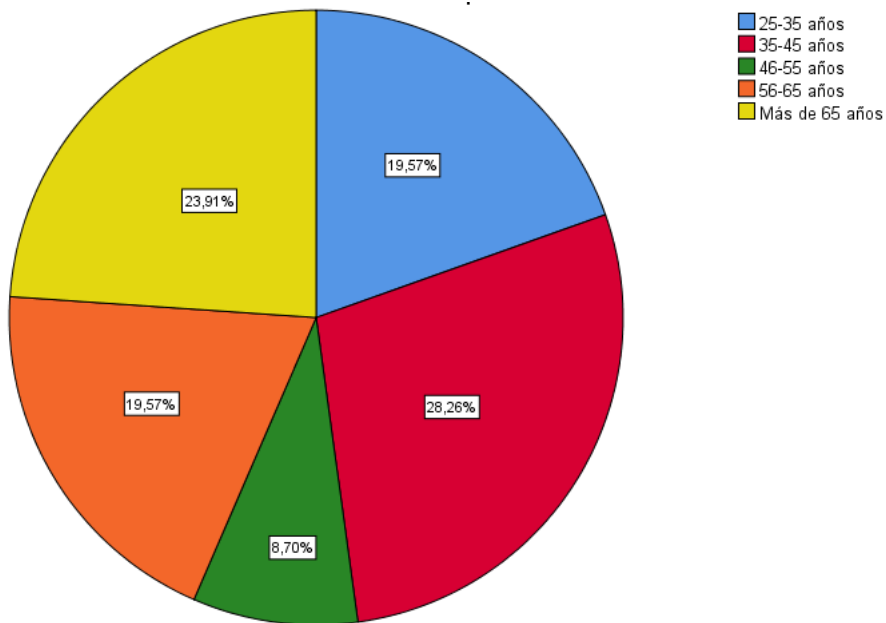


Tabla 3. Gravedad de la depresión

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Mínima	14	30,4	30,4
	Leve	27	58,7	58,7
	Moderada	4	8,7	8,7
	Grave	1	2,2	2,2
	Total	46	100,0	100,0

Gráfico 3. Gravedad de la depresión

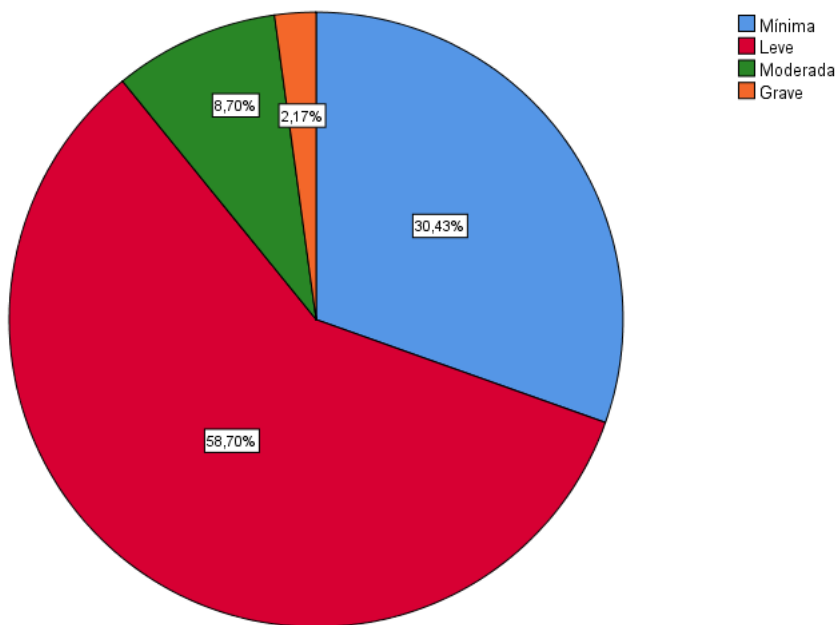


Tabla 4. Niveles séricos de vitamina D de los participantes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Suficiencia	1	2,2	2,2
	Insuficiencia	12	26,1	26,1
	Deficiencia	33	71,7	71,7
	Total	46	100,0	100,0

Gráfico 4. Niveles séricos de vitamina D

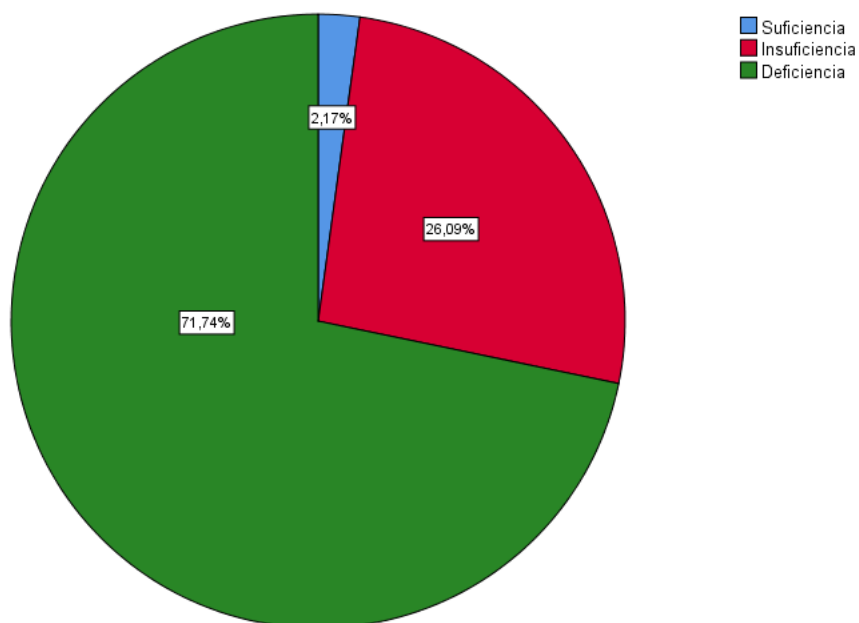


Tabla 5. Tipo de ISRS y dosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Sertralina 50 mg	7	15,2	15,2
	Sertralina 100 mg	16	34,8	34,8
	Sertralina 75 mg	2	4,3	4,3
	Escitalopram 20 mg	12	26,1	26,1
	Paroxetina 20 mg	4	8,7	8,7
	Fluoxetina 20 mg	4	8,7	8,7
	Fluoxetina 30 mg	1	2,2	2,2
	Total	46	100,0	100,0

Gráfico 5. Tipo de ISRS y dosis

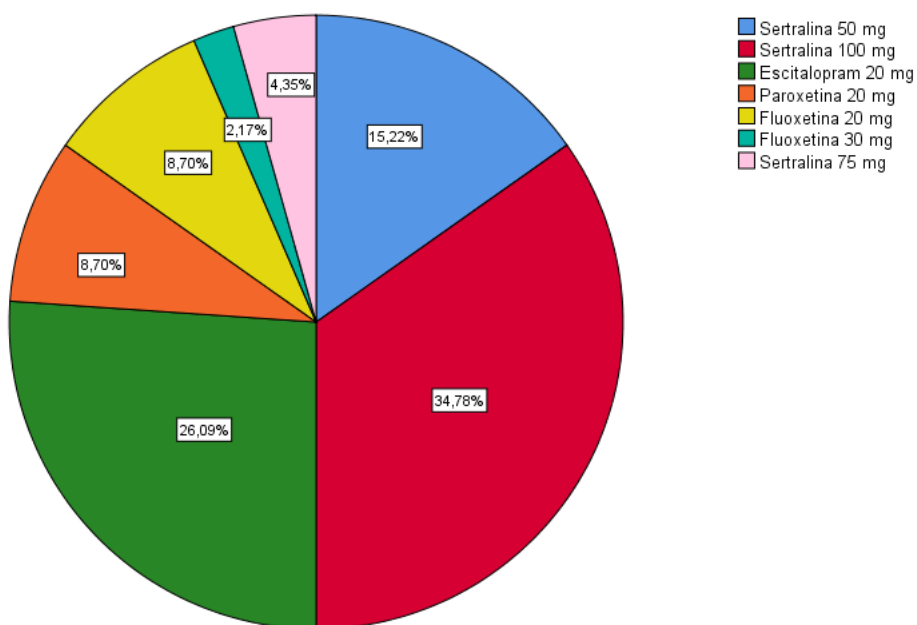


Tabla 6. Gravedad de la depresión respecto del sexo de los pacientes

			Sexo de los pacientes		Total
			Masculino	Femenino	
Gravedad de la depresión	Mínima	Recuento	3	11	14
		% del total	6,5%	23,9%	30,4%
	Leve	Recuento	3	24	27
		% del total	6,5%	52,2%	58,7%
	Moderada	Recuento	1	3	4
		% del total	2,2%	6,5%	8,7%
	Grave	Recuento	0	1	1
		% del total	0,0%	2,2%	2,2%
Total		Recuento	7	39	46
		% del total	15,2%	84,8%	100,0%

Tabla 7. Rango de edad y gravedad de la depresión

			Gravedad de la depresión				Total	
			Mínima	Leve	Moderada	Grave		
Edad de los pacientes	25-35 años	F	3	5	0	1	9	
		%	6,5%	10,9%	0,0%	2,2%	19,6%	
	35-45 años	F	0	11	2	0	13	
		%	0,0%	23,9%	4,3%	0,0%	28,3%	
	46-55 años	F	2	1	1	0	4	
		%	4,3%	2,2%	2,2%	0,0%	8,7%	
	56-65 años	F	3	6	0	0	9	
		%	6,5%	13,0%	0,0%	0,0%	19,6%	
	Más de 65 años	F	6	4	1	0	11	
		%	13,0%	8,7%	2,2%	0,0%	23,9%	
	Total		F	14	27	4	1	46
			% del total	30,4%	58,7%	8,7%	2,2%	100,0%

Tabla 8. Gravedad de la depresión y nivel de vitamina D

			Nivel de vitamina D			Total
			Suficiencia	Insuficiencia	Deficiencia	
Gravedad de la depresión	Mínima	F	1	8	5	14
		%	2,2%	17,4%	10,9%	30,4%
	Leve	F	0	4	23	27
		%	0,0%	8,7%	50,0%	58,7%
	Moderada	F	0	0	4	4
		%	0,0%	0,0%	8,7%	8,7%
	Grave	F	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
Total		F	1	12	33	46
		% del total	2,2%	26,1%	71,7%	100,0%

Tabla 9. Tipo y dosis de ISRS y gravedad de la depresión

			Gravedad de la depresión				Total
			Mínima	Leve	Moderada	Grave	
ISRS y dosis	Sertralina 50 mg	F	0	7	0	0	7
		%	0,0%	15,2%	0,0%	0,0%	15,2%
	Sertralina 100 mg	F	7	4	4	1	16
		%	15,2%	8,7%	8,7%	2,2%	34,8%
	Escitalopram 20 mg	F	7	5	0	0	12
		%	15,2%	10,9%	0,0%	0,0%	26,1%
	Paroxetina 20 mg	F	0	4	0	0	4
		%	0,0%	8,7%	0,0%	0,0%	8,7%
	Fluoxetina 20 mg	F	0	4	0	0	4
		%	0,0%	8,7%	0,0%	0,0%	8,7%
	Fluoxetina 30 mg	F	0	1	0	0	1
		%	0,0%	2,2%	0,0%	0,0%	2,2%
	Sertralina 75 mg	F	0	2	0	0	2
		%	0,0%	4,3%	0,0%	0,0%	4,3%
Total		F	14	27	4	1	46
		% del total	30,4%	58,7%	8,7%	2,2%	100,0%

Tabla 10. ISRS, dosis y nivel de vitamina D

			Nivel de vitamina D			Total
			Suficiencia	Insuficiencia	Deficiencia	
ISRS y dosis	Sertralina 50 mg	F	0	2	5	7
		%	0,0%	4,3%	10,9%	15,2%
	Sertralina 100 mg	F	0	5	11	16
		%	0,0%	10,9%	23,9%	34,8%
	Escitalopram 20 mg	F	1	4	7	12
		%	2,2%	8,7%	15,2%	26,1%
	Paroxetina 20 mg	F	0	0	4	4
		%	0,0%	0,0%	8,7%	8,7%
	Fluoxetina 20 mg	F	0	0	4	4
		%	0,0%	0,0%	8,7%	8,7%
	Fluoxetina 30 mg	F	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	2,2%	2,2%
	Sertralina 75 mg	F	0	1	1	2
		%	0,0%	2,2%	2,2%	4,3%
Total		F	1	12	33	46
		% del total	2,2%	26,1%	71,7%	100,0%

Discusión

Este trabajo tuvo como objetivo principal establecer la relación entre los niveles de vitamina D y el grado de depresión en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor tratados con ISRS, durante los meses de mayo a julio del año 2023. Con este propósito, en primer lugar se observaron los datos sociodemográficos de sexo y edad de los pacientes respecto de la gravedad de la depresión.

En la muestra de pacientes abordadas la mayoría eran mujeres, con una proporción es aproximadamente de 5,5 mujeres por cada hombre. Esto coincide con los estudios y ensayos que indican que las personas de sexo femenino son más propensas a padecer depresión, o bien son el grupo de población más diagnosticado. A su vez, esta muestra en su mayoría era de adultos jóvenes y adultos de mediana edad, en tanto el 47,8% de los pacientes tenía menos de 45 años.

Asimismo, se pudo obtener que la gran mayoría de estos pacientes abordados (89,1%) padecía depresión leve o mínima, mientras que solo el 10,9% de los pacientes presentó depresión moderada o grave, de acuerdo con la medición en el Inventario de Depresión de Beck. Puede decirse en ese sentido que existe un patrón mayoritario de mujeres jóvenes con depresión leve en este grupo analizado. Además, la baja frecuencia de casos moderados o graves puede deberse a que estos pacientes en su mayoría tienen seguimiento ambulatorio y están recibiendo tratamiento por diagnóstico de TDM. De igual modo, una buena proporción fue atendido en etapas tempranas de la depresión.

Al analizar los niveles de depresión de esta muestra con edad, se encontró que el rango de edad de 35 a 45 años tendió a presentar casos leves. De igual modo, los casos más graves no necesariamente se asocian con mayor edad, en tanto se presentaron pacientes jóvenes menores de 24 años con depresión moderada. Otro aspecto relevante es que los adultos mayores de esta muestra se corresponden con

leves. En ese sentido, no hay una asociación entre la vejez o la mayor edad de las personas con la gravedad de la depresión.

El segundo objetivo específico de esta investigación consistió en determinar los niveles séricos de vitamina D en los pacientes respecto de la gravedad de la depresión. Una proporción importante de participantes tenía niveles deficientes de vitamina D (71,7%), por lo que se pudo apreciar una asociación entre la presencia de niveles de depresión y bajos niveles séricos de 25-OH-D.

De ese modo, se pudo determinar que la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D podría ser un factor importante en el contexto de la depresión. Siendo así, los niveles deficientes o insuficientes de vitamina D son un hallazgo consistente en este grupo abordado, que ocurre mayormente en mujeres con una edad promedio de 40 años. Este resultado es consistente con el de Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H. et al. (2020), quien constató una asociación entre el déficit de vitamina D y depresión en mujeres con una edad promedio de 43 años.

La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (71,7%) en la población objeto de estudio junto con la mayor frecuencia de depresión leve y mínima (89,1%) permite sugerir que incluso los casos de depresión mínima y leve también están asociados con déficit de vitamina D. Como ya indicamos, las mujeres son un grupo de población vulnerable a la depresión en este grupo; de hecho, el único caso grave de la muestra es una mujer y esto se corresponde con los estudios, como el de Boulkrane M, Fedotova J, Kolodyaznaya V. et al. (2020), así como Ortíz-Guzman et al. (2018), quienes han indicado que son las mujeres las más propensas a padecer depresión, por diversos factores, entre los que se pueden incluir embarazo, parto, menopausia o aspectos relativos a historias traumática.

De igual modo, los adultos mayores de 65 años también son propensos a padecer deficiencia de vitamina D en esta muestra, cuestión que puede estar asociada con el grado leve de depresión que experimentó este grupo. Esto último puede obedecer

a la mejor exposición solar que suelen tener estas personas y a la dieta, además de otros procesos metabólicos que interfieren en los niveles séricos de 25-OH-D. Esto es consistente con lo indicado por Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al. (2023) en cuanto a que las mujeres y las personas de mayor edad suelen padecer de deficiencia de vitamina D y depresión.

A partir de lo indicado hasta el momento, una suplementación con vitamina D como parte del tratamiento para la depresión podría ser beneficioso para este grupo de pacientes abordados. Una dosis diaria de esta vitamina no genera interacción con otros medicamentos, tiene escasos o ningún efecto adverso en la mayoría de los casos y es bien tolerada, como han indicado los estudios.

El tercer objetivo específico de este estudio fue Identificar el tipo y dosis de antidepressivo en comparación con la gravedad de la depresión. En esta investigación, la Sertralina fue el medicamento ISRS más elegido para tratar el TDM (54.3% del total), en dosis que van de 100, 75 y 50 mg. En segundo orden, el Escitalopram 20 mg es la segunda opción más comúnmente prescrita para estos pacientes, mientras en menor medida se usa Fluoxetina y Paroxetina de 20 y 30 mg.

La selección de Sertralina, en especial de 100 mg y el Escitalopram coincide con el perfil de pacientes que tienen principalmente depresión leve y mínima. A su vez, los casos de depresión moderada y grave también se tratan con Sertralina de 100 mg. Estas dosis son moderadas y por lo tanto, son consistentes con el nivel de gravedad de la depresión de este grupo de casos analizados. La opción por estos dos fármacos puede deberse a la tolerabilidad, versatilidad y menores efectos secundarios, además de la seguridad en mujeres que se encuentran en edad reproductiva.

También se pudo constatar que hay una tendencia a usar ISRS de mayor concentración en casos más graves, puesto que Escitalopram de 20 mg es la opción más elegida para tratar los casos mínimos y leves, mientras que los casos graves y

moderados se tratan con Sertralina 100 mg. A su vez, este último antidepresivo es mayormente empleado en participantes con deficiencia de vitamina D.

Pese a lo anteriormente indicado, no se puede constatar una asociación directa entre el uso de un ISRS y deficiencia de vitamina D, aunque sí es necesario monitorear constantemente los niveles de vitamina D en pacientes con TDM que usen este tipo de antidepresivos, en tanto puede haber una posible relación entre los ISRS y el metabolismo de 25-OH-D. En ese sentido, siempre es ventajoso y beneficioso para los pacientes con depresión la suplementación con vitamina D, tal y como indicó el estudio reciente de Rahman S, Waterhouse M, Romero B D et al. (2023).

Dentro de las limitaciones de este estudio se puede indicar la reducida muestra abordada, por lo que, si bien es consistente la asociación entre el déficit de vitamina D, la depresión y la tendencia a incrementar la dosis de ISRS ante las bajas concentraciones séricas de 25-OH-D, se hace necesario seguir profundizando en el tema con muestras más amplias y en distintos contextos.

Conclusiones

Este estudio puso de relieve la importancia de medir los niveles séricos de 25-OH-D en pacientes que padecen trastornos depresivos como el TDM, en tanto puede haber una interrelación entre el déficit de vitamina D y los síntomas depresivos, en tanto esta vitamina influye en diversas zonas del cerebro.

Esta investigación comprobó dos hipótesis propuestas. La primera es que un menor nivel de vitamina D efectivamente hay una mayor gravedad de la depresión, según el Inventario de Depresión de Beck, en pacientes adultos diagnosticados con TDM. A su vez, este déficit de vitamina D amerita una mayor dosis de ISRS, que en los casos abordados se trataba mayormente con Sertralina de 100 mg.

Este estudio también se encontró que la vitamina D y la depresión pueden tener una relación estrecha, si bien todavía no se ha determinado exactamente cuál es el mecanismo que incide entre las dos dimensiones, si la vitamina D incide en la depresión o si la depresión provoca el déficit de vitamina D.

De ese modo, se ve como beneficioso que los pacientes con TDM reciban suplementación diaria con 500 IU de vitamina D. De hecho, como esta vitamina influye en el funcionamiento de distintos sistemas orgánicos, la persona puede experimentar un mejor estado físico y con ello mayor bienestar que contribuye a aminorar los síntomas depresivos y el estado de ánimo general.

Se recomienda que el monitoreo de la vitamina D sea parte del seguimiento a estos pacientes para observar la interrelación entre depresión y nivel sérico de 25-OH-D. También se sugiere continuar profundizando en el tema, con muestras más amplias, en distintos centros y contextos, que permitan ahondar mucho más en el rol de la vitamina D, la gravedad de la depresión y su interacción con antidepresivos ISRS.

Resulta importante conocer estos procesos en tanto la depresión es un trastorno muy frecuente en distintos grupos de edades, en distintos contextos y países. Como

efectivamente se pudo comprobar en esta muestra abordada, todas los grupos de edades pueden verse afectados por el TDM. En virtud de esta problemática actual, el profesional clínico debe estar preparado para abordar y tratar la depresión, así como los mecanismos metabólicos y a nivel SNC que se involucran en estos trastornos.

La importancia de este tema es crucial, dado que, según especialistas en la materia, los trastornos depresivos pueden convertirse en la próxima pandemia que deba atravesar la humanidad en las próximas décadas en distintas poblaciones en todo el globo.

Bibliografía

- Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N. et al. (2018). Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(4), 478.
- Akpınar S y Karadağ M. (2022). Is Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Curr Nutr Rep.*, 11(4), 675-681.
- Alavi N M, Khademalhosseini S, Vakili Z. et al. (2019). Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutri*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.011>
- APA. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Bernal P. y Muñoz M. (2016). Tratamiento farmacológico de la depresión en cáncer. *Psicooncología: investigación y clínica biopsicosocial en oncología*, 13(2-3), 249-270.
- Beveridge L., Struthers A, Khan F. et al. (2015). Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure. A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med*, 175(5), 745-754.
- Boulkrane M, Fedotova J, Kolodyaznaya V. et al. (2020). Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Curr Neuropharmacol.*, 18(4), 288-300.
- Briggs B., McCarroll K., O'Halloran A. et al. (2019). Vitamin D Deficiency Is Associated With an Increased Likelihood of Incident Depression in Community-Dwelling Older Adults. *Jamda*, 20(5), 517-523.
- Calarge C., Mills J., Janz K. et al. (2018). The Effect of Depression, Generalized Anxiety, and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Change in Bone Metabolism in Adolescents and Emerging Adults. *J Bone Miner Res*, 32(12), 2367- 2374.
- Casseb G., Kaster M. & Rodrigues A. (2019). Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*, 33(7), 619-637.
- Castro T, Fleites P, Carmona P. et al. (2016). Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(1), 42-48.
- Geng C, Shaikh AS, Han W et al. (2019). Vitamina D y depresión: mecanismos, determinación y aplicación. *Asia Pac J Clin Nutr*, 28(4), 689-694. doi:10.6133/apjcn.201912_28(4).0003.
- Greenblatt D. J., Divoll M., Abernethy D. R., Ochs D. R. et al. (1983). Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*, 8(3), 233-252.
- Hansen L., Tjønneland A., Køster B. et al. (2016). Sun Exposure Guidelines and Serum Vitamin D Status in Denmark: The StatusD Study. *Nutrients*, 8(5), 266. doi:10.3390/nu8050266
- Jorde R. y Grimnes G. (2019). Vitamin D: no cure for depression. *Am J Clin Nutr*, 110(5), 1043-1044. doi:10.1093/ajcn/nqz186

- Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H. et al. (2020). Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord*(269), 28-35.
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M. et al. (2018). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*, 24(9).
- Manzanos I, Martino P, Audisio E. et al. . (2020). Vitamina D: entre el brillo del sol y la oscuridad de la depresión. *Rev Colomb Psiquiatr* . doi:10.1016/J.RCP.2020.08.002.
- Miranda C D, Leiva B. L, León S J. et al. . (2009). Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Rev. chil. nutr.*, 36(3), 269-277.
- Moyano P C., López R. F. & Castilla C. M. (2012). Vitamin D and hypertension. *Med Clin (Barc)*, 138(9), 397-401.
- Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F. et al. (2023). Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacol Res*. doi:10.1016/j.phrs.2022.106605
- Nicolau, J., & Masmiquel, L. . (2013). Diabetes mellitus y trastorno depresivo, un mal binomio. *Endocrinología y Nutrición*. 10(60), 583-589.
- Ortíz-Guzman J., Ibarra-Alcántara M., Alvarado-Cruz F. et al. (2018). Características clínicas de mujeres con depresión mayor que sufrieron abuso sexual en la infancia. *Gac Med Mex*, 154(3), 295-301.
- Perez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev. Fac. Med*, 60(5), 7-16.
- Pérez, V., Speranza, N., Tamosiunas, G., & Tamosiunas, G. (2016). Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Rev. urug. med. interna*, 3, 25-33.
- Pilz S, Gaksch M., Grübler M. et al. . (2015). Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*(65), 1195-1201.
- Quintana, I., & Velazco, Y. (2018). Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. *Rev.Med.Electrón*, 40(2), 420-432.
- Rabenberg M., Scheidt-Nave C., Busch M. et al. (2015). Vitamin D status among adults in Germany- results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*, 15.
- Rahman S, Waterhouse M, Romero B D et al. (2023). Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 38(1), e5847.
- Rodríguez C., Zapatero G. A y Martín R. M. . (2015). Prevalencia de la depresión en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Clin. Español*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.10.010
- Rodríguez R R, Herranz-Rodríguez C, Kostov B, Gené-Badia J. et al. (2021). Intervention to reduce perceived loneliness in communitydwelling older people. *Scand J Caring Sci*, 35(2), 366-374.

- Roy N M, Al-Harhi L, Sampat N. et al. (2021). Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 26(3), 566-611. doi:10.2741/4908
- Sabir M., Haussler M., Mallick S. et al. (2018). 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*(19). doi:10.1186/s12263-018-0605-7
- Tamez H., Kalim S. & Thadhani R. . (2014). Does Vitamin D Modulate Blood Pressure? . *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22(2), 204-209.
- Tomé A L, Cebriá R., González-Teruel A. et al. (2021). Eficacia de la vitamina D en el tratamiento de la depresión: una revisión sistemática y metaanálisis.. 2021 Enero;49(1):. *Actas Esp Psiquiatr*, 49(1), 12-23.
- Urtasun M. A., Cañas M. & Mordujovich-Buschiazzo P. (2020). Benzodiazepinas: uso crónico y deprescripción. *FoliaDoc*(1-12).
- Varsavsky M, Rozas M P, Becerra F A et al. (2017). Niveles recomendados de vitamina D en la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 64(Suppl. 1), 7-14.
- Wilczyński KM, Chęcińska K, Kulczyk K et al. (2022). Deficiencia de vitamina D y síntomas depresivos: metanálisis de estudios. 56(6), 1327-1344.
- Zhu C, Zhang Y, Wang T. et al. (2020). Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain Behav*, 10(11). doi:10.1002/brb3.1760.

Anexos

Consentimiento informado

Este consentimiento indica mi participación voluntaria, gratuita y anónima en el estudio desarrollado para la Universidad Barceló sobre “Niveles séricos de 25-OH-D en pacientes con trastorno depresivo mayor, durante mayo-julio de 2023”. La investigadora del presente estudio me ha explicado y he comprendido que está realizando un trabajo de investigación para su tesis de Maestría en Neuropsicofarmacología Clínica en dicha institución universitaria. De modo que, acepto conocer los objetivos y propósitos del estudio.

Aceptar que mis datos participen en este estudio es voluntario y los datos serán tratados de manera confidencial y en cualquier momento o instancia puedo dejar sin efecto la presente autorización (incluso durante la realización del estudio) sin necesidad de brindar razones.

Por otro lado, se me ha informado que los datos del estudio solo serán manejados por la investigadora y el tutor. Asimismo, se me ha explicado que los resultados de la presente investigación podrán ser presentados y/o publicados en revistas científicas, siendo preservadas mi identidad, conforme la ley N° 25.326. En caso de necesitar contactar con el investigador puede hacerlo al siguiente mail: evelinaschmidt_6@hotmail.com

Responder las siguientes preguntas implica que acepto participar en esta investigación.

Sí, estoy de acuerdo_____

No, no estoy de acuerdo_____

4-Wilczyński KM, Chęcińska K, Kulczyk K, Janas-Kozik M. Deficiencia de vitamina D y síntomas depresivos: metanálisis de estudios . 2022 Dec 31;56(6):1327-1344. Inglés, Polaco. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/130992. Epub 2022 Diciembre 31. PMID: 37098201.

6- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, García Martín A, Cortés Berdonces M, Naf Cortés S, Romero Muñoz M, Reyes García R, Jódar Gimeno E, Muñoz Torres M; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Niveles recomendados de vitamina D en la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Marzo;64 Suppl 1:7-14. Inglés, Español. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.002. Epub 2017 Febrero 15. PMID: 28440763.