

Ana Lázaro Tomé^a,
M.^a José Reig Cebriá^b,
Aurora González-Teruel^c,
Juan Antonio Carbonell-Asíns^d,
Carlos Cañete Nicolás^e,
Miguel Hernández-Viadel^e

Eficacia de la vitamina D en el tratamiento de la depresión: revisión sistemática y metaanálisis

^a MIR-4 Psiquiatría. Hospital Clínico Valencia. INCLIVA.

^b Psiquiatra adjunto Hospital Clínico Valencia, INCLIVA.

^c Profesora Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Universidad de Valencia.

^d Bioestadístico. Unidad de Bioinformática y Bioestadística. INCLIVA.

^e Psiquiatra adjunto Hospital Clínico Valencia, INCLIVA y profesor Departamento de Medicina, Unidad Psiquiatría, Universidad Valencia.

RESUMEN

Introducción. La vitamina D es una vitamina liposoluble que desempeña múltiples funciones en el organismo. Además de regular los niveles de calcio y fosfato y contribuir a la mineralización ósea, participa en diversos procesos cerebrales y neurocognitivos. De hecho, el déficit de esta vitamina también se ha relacionado con diversos trastornos psiquiátricos, incluida la depresión.

Objetivo. Revisar si la administración de la vitamina D es eficaz en el tratamiento de la depresión en adultos frente a placebo.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica en 4 bases de datos (PubMed, Embase, Web of Science-Science Citation Index y Scopus) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para valorar la eficacia de la vitamina D en adultos con depresión frente a placebo, desde 2013 hasta septiembre de 2019. La medida de resultado utilizada para el cálculo del tamaño del efecto fue la puntuación de los síntomas depresivos. Los tamaños del efecto para los ensayos se calcularon utilizando la diferencia de media estandarizada y la prueba I^2 se utilizó para evaluar la heterogeneidad de la muestra. La evaluación crítica de los artículos se realizó mediante la herramienta del *funnel plot*.

Resultados. Un total de 10 ECA que implicaron 1.393 participantes fueron incluidos en el estudio. Dada la heterogeneidad de los estudios se utilizó el modelo de efectos aleatorios. El resultado del metaanálisis indica que la administración oral de vitamina D no obtuvo un efecto significativo en la disminución de las puntuaciones de depresión postintervención. La diferencia de media estandarizada para

los datos agrupados fue de -0,91 (intervalo de confianza del 95 %: -2,02 - 0,19).

Conclusiones. Este estudio no ha detectado un efecto terapéutico significativo en la administración de la vitamina D en la depresión.

PALABRAS CLAVE: Vitamina D; Depresión; Tratamiento; Eficacia, Placebo.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(1):12-23 | ISSN: 1578-2735

EFFICACY OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Introduction. Vitamin D is a fat-soluble vitamin that performs multiple functions in the body. In addition to regulating calcium and phosphate levels in the body and contributing to bone mineralization, it participates in various brain and neurocognitive processes. In fact, the deficiency of this vitamin has also been linked to various psychiatric disorders, including depression.

Objective. To review if the administration of vitamin D is effective in the treatment of depression in adults compared to placebo.

Methodology: An electronic search was carried out in 4 databases (PubMed, Embase, Web of Science-Science Citation Index and Scopus) of randomized clinical trials (RCT) to assess the efficacy of vitamin D, in adults with depression compared to placebo, from 2013 to date of search (2019). The outcome measure used for the effect size calculation was the depressive symptom score. The effect sizes for the trials were calculated using the standardized mean difference and the I^2 test was used to assess sample heterogeneity.

Correspondencia:

Miguel Hernández-Viadel.

Email: Miguel.Hernandez-Viadel@uv.es

Dirección Postal: Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico, Av. de Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia.

The critical evaluation of the articles was carried out using the funnel plot tool.

Results. A total of 10 RCTs involving 1.393 participants were included in the study. Given the heterogeneity of the studies, the random effects model was used. The result of the meta-analysis indicates that oral administration of vitamin D did not have a significant effect on the reduction of post-intervention depression scores. The standardized mean difference for the pooled data was -0,91 (95% confidence interval -2,02 – 0,19).

Conclusions. This study has not detected a significant therapeutic effect in the administration of vitamin D in depression.

KEY WORDS: Vitamin D; Depression; Treatment; Efficacy, Placebos.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D, aunque perteneciente al grupo de vitaminas liposolubles, también funciona como una verdadera hormona ya que se sintetiza en el organismo, se transporta por la sangre y actúa sobre algunas células diana. Podemos encontrar la vitamina D en alimentos de origen animal (colecalfiferol o vitamina D₃, a partir del colesterol) o en alimentos vegetales (ergocalciferol o vitamina D₂, a partir del ergosterol). En el ser humano, la mayor parte de vitamina D procede de la transformación cutánea en presencia de luz solar del 7-dehidrocolesterol en colecalfiferol. Independientemente de si la vitamina D procede de la alimentación o de la síntesis en la piel, para ejercer su acción metabólica todavía necesita pasar por dos hidroxilaciones, una en el hígado y otra en el riñón, dando lugar finalmente a la hormona activa (1,25[OH]₂ vitamina D o calcitriol).

La vitamina D tiene múltiples funciones. La más importante y conocida es la regulación de los niveles de calcio y fosfato, promoviendo la absorción intestinal y la reabsorción de calcio a nivel renal. Además, contribuye a la formación ósea favoreciendo la remodelación y mineralización del hueso. También, tiene función reguladora del sistema inmunológico y acción antiproliferativa en cultivos de células tumorales¹.

En la actualidad, se sabe que la vitamina D participa en múltiples procesos cerebrales, como los cognitivos y en la modulación de la plasticidad neuronal. La deficiencia de vitamina D se ha identificado como un posible factor de riesgo en el desarrollo de varios trastornos psiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia, la depresión, el trastorno por déficit de atención y el trastorno del espectro autista².

Respecto a la relación de la vitamina D como factor de riesgo para el desarrollo de la depresión, hay estudios que encuentran una prevalencia mayor de depresión en personas con bajos niveles de vitamina D³ y, por el contrario, otros estudios no evidencian esta asociación⁴.

También se ha sugerido que la administración de vitamina D podría ser eficaz para mejorar la clínica depresiva, no obstante, el efecto de la vitamina D como antidepresivo sigue sin estar claro, con resultados contradictorios. En un metaanálisis, Li y cols. (2014)⁵ no encontraron un efecto significativo de la vitamina D en el tratamiento de la depresión. En este metaanálisis se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 1.203 pacientes (72 % mujeres), cinco de los estudios incluyeron adultos con riesgo de depresión y un ensayo utilizó pacientes deprimidos (n = 71).

Vellekkatt y Menon⁶, sin embargo, en un metaanálisis más reciente (2019) sí obtuvieron un resultado positivo a favor del efecto antidepresivo de la vitamina D. Incluyeron 4 estudios con una muestra agrupada de 948 pacientes. De las 4 pruebas, 3 fueron ECA doble ciego y el cuarto un ensayo aleatorio no cegado.

OBJETIVO DE LA REVISIÓN

El objetivo de esta revisión fue conocer la evidencia científica más reciente sobre la eficacia de la vitamina D, administrada por vía oral, para el tratamiento de la depresión en adultos mayores de 18 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Esta revisión sistemática se realizó sobre la base de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁷.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron: a) ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que valorasen la eficacia de la vitamina D en pacientes depresivos frente a placebo; b) que incluyeran participantes adultos de más de 18 años con diagnóstico clínico de depresión según la CIE-10, APA y otras escalas estandarizadas; c) cuya intervención fuera la administración oral de vitamina D, pudiendo variar en dosis y duración; d) que el resultado fuera el cambio cuantitativo de los síntomas depresivos mediante escalas de evaluación de la depresión, para así poder valorar la mejoría, empeoramiento o ausencia de respuesta al tratamiento, e) publicados en revistas con

revisión por pares, en español e inglés; y finalmente, f) artículos nuevos que hubieran sido publicados a partir de 2013 hasta el momento de la búsqueda (septiembre 2019), dado que en la revisión sistemática más reciente⁵ la búsqueda abarcó hasta julio de ese año 2013.

Los criterios de exclusión fueron: a) ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos-control, estudios de casos o revisiones sistemáticas; b) que incluyeran cualquier participante con edad inferior a 18 años; c) estudios donde la vitamina D se administrara conjuntamente con otras intervenciones (ejercicio, nutrientes, otras vitaminas, etc.) y, en general, diferente a la considerada en los criterios de inclusión; d) la medición del resultado fuera distinto al anteriormente explicitado; e) publicados en revistas o congresos sin revisión por pares y en un idioma distinto al inglés o español.

FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la obtención de los trabajos relevantes se utilizaron cuatro bases de datos complementarias: PubMed, Embase, Web of Science-Science Citation Index (WoS-SCI) y Scopus. Las estrategias de búsqueda para cada una de ellas (Anexo I) se construyeron a partir de los conceptos *Depresión* y *Vitamina D*. Para delimitar el tipo de estudio se emplearon los términos recomendados por Lefebvre, Manheimer y Glanville⁸.

En PubMed y Embase, la búsqueda se realizó a partir de los descriptores del Mesh y Emtree, respectivamente, así como en los campos título y resumen. En el caso de WoS-SCI y Scopus la búsqueda se realizó en los campos título, resumen y palabra clave. La búsqueda y descarga de los registros bibliográficos se realizó el 21 de septiembre de 2019.

PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS TRABAJOS

Tras la descarga de cada una de las bases de datos, y una vez eliminados los registros bibliográficos duplicados, dos autores (AL y MH) revisaron de forma independiente el título y el resumen de cada registro para determinar su relevancia. En este proceso se obtuvo una concordancia en la selección del 90,7 %, resolviéndose las discrepancias por consenso. Posteriormente, de los registros considerados relevantes inicialmente, se obtuvo el texto completo que fue revisado por tres autores igualmente de forma independiente (AL, MR, CC), las discrepancias sobre su inclusión o no fueron resueltas mediante el arbitraje de un cuarto autor (MH).

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

AL, MR y CC analizaron los siguientes aspectos de cada estudio: población de estudio, tamaño de la muestra, instrumento utilizado para medir la depresión, tipo de intervención, resultado y tiempo del estudio. MH verificó el análisis para evaluar la consistencia entre los investigadores. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La calidad de los ensayos clínicos individuales se evaluó mediante la herramienta de colaboración Cochrane⁹ que valora el riesgo de sesgo en varios dominios. Estos incluyen información sobre la generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección), detalles sobre el ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal del estudio (sesgo de realización), cegamiento del evaluador de resultados (sesgo de detección), manejo de datos incompletos (sesgo de deserción) e informar de forma selectiva los resultados mencionados originalmente (sesgo de informe). Los autores, después de examinar los textos completos de los artículos incluidos, categorizaron cada ensayo según los parámetros citados, que se informaron como presentes, ausentes o poco claros.

EVALUACIÓN DEL SESGO DE PUBLICACIÓN

El sesgo de publicación fue examinado visualmente mediante el *funnel plot* que muestra el tamaño del efecto frente al error estándar. Además, se realizó la prueba de Egger¹⁰ para contrastar la hipótesis de simetría en el *funnel plot*.

ESTADÍSTICA UTILIZADA

Se realizó un metaanálisis agrupando los artículos para evaluar la eficacia de la administración oral de vitamina D en el tratamiento de la depresión. Dicha eficacia fue medida con la media en el grupo tratado y en el grupo control con escalas de evaluación de la depresión. La heterogeneidad⁹ total fue estudiada mediante el índice I^2 basado en un test de ji-cuadrado. Se acordó utilizar el modelo de efectos aleatorios en caso de una prueba de Q de Cochran $< 0,05$ o un índice I^2 superior a 50 %.

Dado el diferente número de métodos usados para la evaluación de la depresión, se decidió también realizar una metarregresión para estudiar el efecto de la administración de vitamina D dentro cada método.

Todos los análisis se realizaron en R (versión 3.6.2).

RESULTADOS

Resultado de la selección de los trabajos

La búsqueda inicial proporcionó 1.264 registros bibliográficos (Figura 1) que, tras eliminar los duplicados, fueron 722 referencias únicas. Tras la lectura del título y el resumen, se seleccionaron 55 de los que se valoró su relevancia a partir de la lectura del texto completo. De estos 55 trabajos, 2 se eliminaron por ser el mismo estudio, 6 porque el grupo activo incluía múltiples componentes además de la vitamina D, 5 porque no había grupo placebo, 10 porque no medía síntomas depresivos, 2 porque la vitamina D fue administrada por vía intramuscular, 3 porque la información presentada era insuficiente, 17 porque la presencia de síntomas depresivos no estaba incluida en los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 10 estudios para su revisión y metaanálisis. Estos 10 ECA incluyen un total de 1393 participantes.

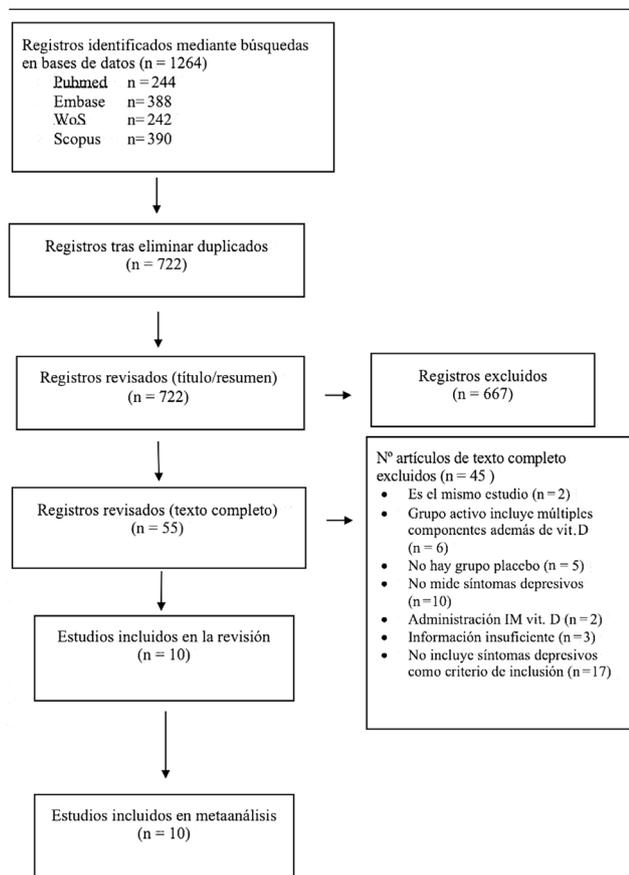


Figura 1

Diagrama de flujo de búsqueda de participantes

Características de los estudios incluidos

De los 10 ECA (Tabla 1), cuatro fueron realizados en Irán^{11,12,13,14}, dos en Dinamarca^{15,16}, dos en China^{17,18}, uno en Países Bajos¹⁹ y uno en EEUU²⁰.

Un total de 1.393 participantes fueron aleatorizados, con una media de edad que oscila desde los 24 años¹³ hasta los 68 años¹¹.

Los 10 ECA incluyeron pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor (TDM) o presentaban síntomas depresivos leves-moderados y tenían como variable principal, el estudio de la eficacia de la administración oral de vitamina D en el tratamiento de la depresión.

Los niveles basales de vitamina D oscilaron entre 9,2 ng/ml¹⁴ y 24,5 ng/ml¹⁸.

Todos los estudios administraron vitamina D3 (colecalférol) con un rango de dosis que oscila entre 1.000 UI/d¹³ y 100.000 UI/semana (14.285 UI/d)¹⁸.

La duración del tiempo de administración de vitamina D también fue muy variable, entre 8 semanas^{11,14,18} y 52 semanas¹⁷.

Las escalas para medir la depresión en los estudios identificados incluyeron el inventario de depresión de Beck (BDI)^{12,14,17,18}, la escala de depresión de Hamilton (HAM)¹⁵, la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)¹⁹, la escala de depresión geriátrica (GDS)¹¹, la entrevista estructurada de la escala de depresión de Hamilton adaptada para los trastornos afectivos estacionales (SI-GH-SAD)¹⁶, la escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)²⁰ y la escala de depresión postnatal de Edimburgh (EPDS)¹³.

EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE VITAMINA D EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

De los 10 estudios seleccionados (ver Tabla 1), solo 3 estudios^{11,12,13} encontraron un resultado favorable para la administración de vitamina D frente a placebo en el tratamiento de la depresión. Los 3 estudios se realizaron en el mismo país (Irán) aunque por diferentes autores.

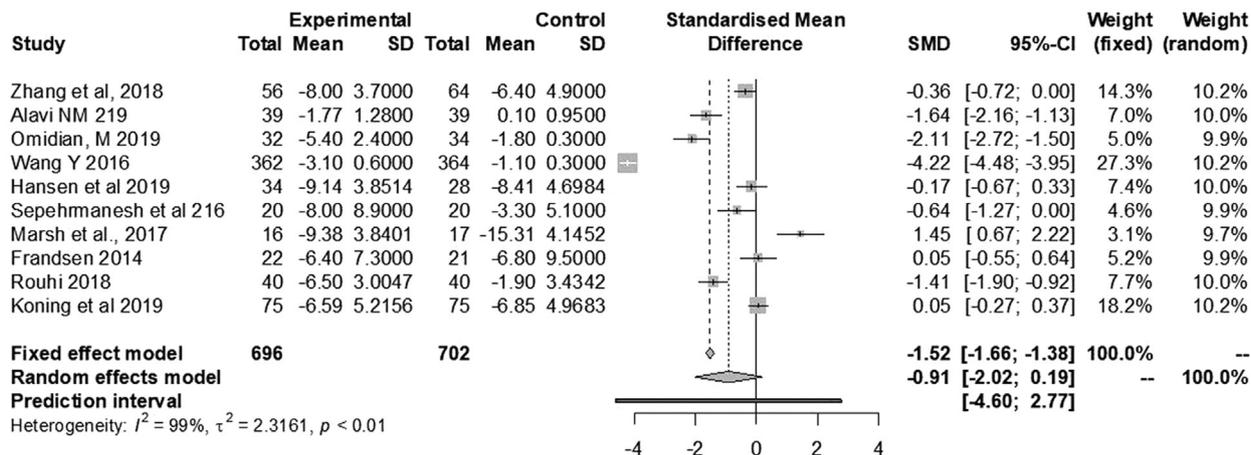
El punto estimado de eficacia para cada ECA y el resultado total del metaanálisis para el grupo de vitamina D frente a placebo se presenta en la Figura 2. El índice I² es superior a 50 % y la heterogeneidad entre los estudios es significativa (p < 0,01), por lo que se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Tabla 1 Características de los ECA incluidos

Primer autor, año (Ref.)	País	Tamaño de la muestra y edad (años)	Criterios selección	Nivel basal vit. D (ng/ml)	Instrumentos y puntuaciones basales depresión (media (DS))	Dosis vit. D	Duración intervención (semanas)	Nivel vit. D postintervención	Puntuación depresión postintervención (media [DS] o diferencia de medias)	p
Zhang y cols., 2018	China	123 personas mayores de 18 años ME: 39	Pacientes con tuberculosis que cumplen criterios TDM según DSMIV	GD 22,9 (7,1) ng/ml GP 24,5 (-6) ng/ml	BDI-II GD 24,6 (13,1) GP 23,3 (10,5)	100.000 vit. D IU/sem 14.285 ui/d	8	GD 27,1 (8,3) ng/ml GP 23,6 (8,1) ng/ml	GD 16,6 (9,4) GP 16,9 (8,3)	0,38
De Koning EJ y cols., 2019	Países Bajos	155 personas entre 60-80 años. ME: 67	Personas en la comunidad con síntomas depresivos significativos	GD 46 [32,5-57] nmol/L GP 44 [36-55,25] nmol/L (13,26 y 12,6 ng/ml respectivamente)	CES-D GD 22 GP 21	1.200 ui/d	48	GD 43,48 ± 9,5 nmol/L GP 25,9 ± 15,3 nmol/L	- 0,25 (- 2,37, 1,87)	0,82
Alavi NM y cols., 2019	Irán	78 personas mayores de 60 años ME: 68	Personas con depresión moderada-severa	GD 22,57 ± 6,2 ng/ml GP 21,2 ± 5,8 ng/ml	GDS-15 GD 9,25 (2,4) GP 8,9 (2,3)	50.000 ui / sem 7.142 ui/d	8	GD 43,48 ± 9,5 ng/ml GP 25,9 ± 15,3 ng/ml	GD 7,48 (1,66) GP 9 (2,1)	0,0001
Omidian M y cols., 2019	Irán	66 personas entre 30-60 años ME: 50	Pacientes con diabetes mellitus y síntomas depresivos leve-moderado	GD 15,5 ± 8,8 ng/ml GP 14,6 ± 11,4 ng/ml	BDI-II GD 15,2 (9,6) GP 15,5 (11,2)	4.000 ui/d (=100 µg/d)	12	GD 32,2 ± 8,9 ng/ml	GD 9,8 (7,2) GP 13,7 (11,5)	0,02
Wang Y y cols., 2016	China	726 personas ME: 53	Pacientes en diálisis con TDM según DSMIV	GD 21,9 ± 4,1 ng/ml GP 23,2 ± 5,8 ng/ml	BDI-II GD 22,7 (4,3) GP 21,9 (5,4)	50.000 IU/sem vit. D3 7.142 ui / día	52	GD 41,3 (13,7) ng/ml GP 23,1 (7,5) ng/ml	GD 19,6 (3,7) GP 20,8 (5,1)	0,06
Hansen y cols., 2019	Dinamarca	62 personas entre 18-65 años ME: 39	Pacientes con TDM según CIE10	GD 43,2 (24,6) nmol/L GP 44,3 (24,1) nmol/L (12,4 y 12,7 ng/ml respectivamente)	HAM-17 GD 18,4 (5,73) GP 18,0 (6,01)	2.800 ui/día Vit. D3 (70 µg/d)	12	GD 94,5 (30,0) nmol/L GP 44,4 (25,0) nmol/L	GD 10,6 (5,40) GP 9,50 (5,48)	0,73
Sepehrmanesh Z y cols., 2016	Irán	36 personas entre 18-65 años ME: 36	Pacientes con TDM según DSMIV	GD 13,6 ± 7,9 µg/L (ng/ml) GP 9,2 ± 6,0 µg/L (ng/ml)	BDI GD 25,2 (9,2) GP 28,5 (10,8)	50.000 VIT D ui/sem 7.142 ui/día	8	GD 8,3 ± 4,0 ng/ml GP 34,0 ± 9,1 ng/ml	GD 17,2 (10,6) GP 25,2 (9,9)	0,06
Frandsen TB y cols., 2014	Dinamarca	34 profesionales sanitarios (18-65 a) ME: 44	Personas con antecedentes Trastorno Afectivo estacional que presentan síntomas depresivos moderados	68,3 (25,3) nmol/L (19,6 ng/ml)	SIGH-SAD GD 18,56 (8,25) GC 18,67 (8,25)	2.800 IU/d 70 µg/d vit. D	12	No disponible	Disminución GD -6,4 (7,3) GP -6,8 (9,5);	1,00
Marsh WK y cols., 2017	EEUU	33 personas 18-70 años ME: 44	Pacientes con depresión bipolar y déficit vit D (<30 ng/ml)	GD 19,2 (5,8) ng/ml GP 19,3 (5,5) ng/ml	MADRS GD 21,3 (6,4) GP 22,8 (6,9)	5.000 ui/día vit. D	12	INCREMENTO GD 9,9 ± 8,2 ng/ml GP 1,3 ± 4,3 ng/ml	GD 9,54 GP 6,42	0,89
Rouhi M y cols., 2018	Irán	80 mujeres primíparas ME: 24	Mujeres que puntuaban >13 en la escala de depresión (EPDS) y >20 en la escala de Fatiga	No valorado	EPDS GD 15,05 GP 15,27	1.000 ui/día vit. D	24	No disponible	GD -7 puntos (CI=3,02-5,35; GP no dif. Signif.	0,001

Abreviaturas y siglas utilizadas: ME: Media de edad, TDM: Trastorno Depresivo Mayor, EPDS: Escala Depresión Postnatal de Edimburgo, GD: Grupo con Vit D, GP: Grupo con Placebo, BDI: Inventario Depresión de Beck, CES-D: Centro de Estudios Epidemiológicos - Escala de depresión, GDS: Escala Depresión Geriátrica, HAM: Escala Depresión Hamilton, SIGH-SAD: Guía de entrevista estructurada para la escala de depresión de Hamilton, trastornos afectivos estacionales (SIGH-SAD), MADRS: Escala depresión de Montgomery-Åsberg.

Figura 2 Forest Plot para los estudios incluidos



Dada la heterogeneidad tan elevada ($I^2 99\%$, $p > 0,01$), se decidió hacer un análisis mediante el gráfico de dispersión propuesto por Baujat y cols. (2002)²¹ y se descubrió que el estudio de Wang (2016)¹⁷ es el que más influye en dicha heterogeneidad, seguido del estudio de Koning y cols. (2019)¹⁹ (ver Anexo II). Sin embargo, aun realizando el análisis de nuevo y eliminando dichos estudios, la heterogeneidad sigue siendo elevada.

El resultado de usar los datos agrupados de los 10 estudios, no evidencia que la vitamina D sea eficaz para el tratamiento de la depresión frente a placebo (diferencia de media estandarizada: -0,91; Intervalo de confianza al 95 %: -2,02-0,19).

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos mediante metarregresión. Se concluye que, dentro del método

BDI-II, tampoco se demuestra la eficacia de la vitamina D para el tratamiento de la depresión (diferencia de media estandarizada: -1,021; Intervalo de confianza al 95 %: -3,355-1,313).

La valoración del riesgo del sesgo, como ya se ha comentado anteriormente, se evaluó mediante la herramienta de la colaboración Cochrane⁹. Los resultados de la categorización de cada ensayo se presentan en la Tabla 2.

La Figura 3 muestra el *funnel plot* asociado a los 10 estudios incluidos con el objetivo de estudiar el posible sesgo de publicación. Se observa que la nube de puntos no se distribuye simétricamente en torno a la estimación global del efecto. El p-valor asociado a dicho test fue 0,01.

Tabla 2 Resultado por subgrupos

Método	Número de estudios	Diferencia de media estandarizada	Intervalo de confianza (95%)	Q	τ^2	τ	I^2 (%)
BDI-II	3	-1,021	(-3,355; 1,313)	23,69	0,780	0,88	91,6
CES-D	2	-0,783	(-11,540; 9,974)	29,82	1,344	1,159	96,6
BDI	1	-4,216	(-4,477; -3,954)	0			
HAM-17	1	-0,170	(-0,670; 0,332)	0			
MADRS	1	1,446	(0,669; 2,224)	0			
SIGH-SAD	1	0,047	(-0,552; 0,645)	0			
EPDS	1	-1,412	(-1,904; -0,920)	0			

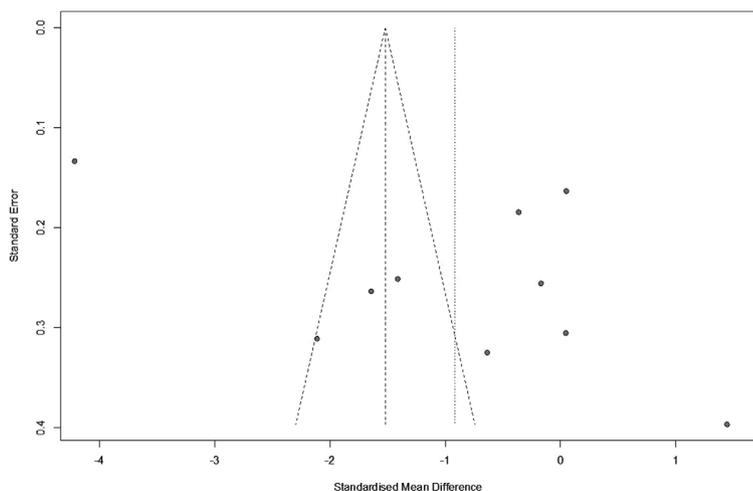


Figura 3 | Funnel Plot para los estudios incluidos

trabajo supone un avance en el conocimiento de dicha asociación.

En general, los resultados aportados no muestran que la administración oral de vitamina D haya tenido un efecto significativo en el tratamiento sintomático de la depresión. Este es un resultado coincidente con los trabajos de Li y cols. (2014)⁵ que incluyó menos ECA que la presente revisión⁶ y el de Wang y cols.²² (2018) que, centrado en la depresión de mujeres en el pre y postparto, incluyó únicamente 9 estudios longitudinales. Tampoco en ese caso encontraron una asociación entre la deficiencia de vitamina D y los síntomas depresivos durante el embarazo. Finalmente Gowda y cols.²³, en un metaanálisis que incluyó nueve ensayos con 4.923 participantes, tampoco encontró un efecto significativo de la vitamina D en el tratamiento de la depresión.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática identificó 10 ECA centrados en el estudio de la eficacia de la administración de vitamina D en el tratamiento de la depresión. Esto supone el análisis de un mayor número de ECA frente a otras revisiones sistemáticas de similar naturaleza. Dichas revisiones no presentan resultados concluyentes respecto a la asociación entre vitamina D y depresión, por lo que el presente

Sin embargo, otras revisiones sí encontraron esta asociación (Angling y cols.²⁴, Spedding²⁵ Vellekkatt y Menon, 2019⁶) aunque el alcance de los trabajos que revisaron supone una limitación frente al presente estudio. Así, en el caso de la revisión de Anglin²⁴ y cols. (2013) solo incluyeron estudios observacionales (un estudio de caso-control, 3 de cohortes y 10 estudios transversales), no incluyendo ECA. Por otra parte, Spedding²⁵ (2014) solo incluyeron 2 ECA en el metaanálisis. Finalmente, la revisión de Vellekkatt y Menon, 2019⁶, con un objetivo y metodología similar al del presente

Tabla 3 | Valoración del riesgo del sesgo en los estudios incluidos

Estudio	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Se abordaron los datos de resultado incompletos (sesgo de deserción)	Informes selectivos (sesgo de notificación)
Sepehrmanesh et al. (2015)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Hansen et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	?	No	No
Frandsen et al. (2014)	Sí	Sí	Sí	?	No	No
Marsh et al. (2017)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Rouhi et al. (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Zhang et al. (2018)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
De Koning et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Alavi et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
M. Omidian et al. (2019)	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Wang et al. (2016)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

estudio, solo incluyeron 4 ECA. La diferencia en el número de ECA incluidos en dicho trabajo⁴ frente a los resultados aquí presentados¹⁰ podría ser consecuencia de un alcance menor de la búsqueda (agosto de 2017) frente a nuestros resultados (septiembre de 2019) y explicaría la diferencia obtenida para la asociación entre vitamina D y depresión.

Al observar al detalle los estudios revisados, una de las características encontradas es la diversidad metodológica, hecho ya destacado por Spedding²⁵. Así, la población incluida en la revisión fue variada, incluyendo personas con tuberculosis¹⁸, diabetes¹², fatiga¹³, en diálisis¹⁷ o depresión bipolar²⁰, entre otras. Por otra parte, también fueron variadas las escalas utilizadas para medir los síntomas depresivos, incluyendo el inventario de depresión de Beck BDI-II^{12,17,18} y BDI¹⁴ (en este artículo, los autores no especificaron la versión de BDI utilizada), la escala de depresión de Hamilton (HAM)¹⁵, la escala de depresión geriátrica (GDS)¹¹, la entrevista estructurada de la escala de depresión de Hamilton adaptada para los trastornos afectivos estacionales (SIGH-SAD)¹⁶, la escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)²⁰ y la escala de depresión postnatal de Edimburgh (EPDS)¹³. Sin duda, esta diversidad metodológica supone una limitación para obtener resultados concluyentes, al igual que supone una limitación el hecho de que en algunos estudios^{11,14,18}, el tiempo de intervención fue muy corto (8 semanas), aspecto que puede influir en los resultados. En este caso, dos estudios no encontraron asociación entre vitamina D y depresión y uno sí la encontró¹¹.

Como posibles explicaciones a la elevada heterogeneidad encontrada (I^2 99 %, $p > 0,01$) incluso después de retirar los estudios de Wang (2016)¹⁷ y Koning (2019)¹⁹, estaría, por un lado, la heterogeneidad clínica (diferencias entre tipos de pacientes, niveles basales de vitamina D, dosis y duración de los tratamientos) y metodológica (variabilidad en los diseños) lo que podría provocar disparidades en los resultados obtenidos y, por otro lado, esta heterogeneidad también podría indicar que la vitamina D no es un factor pronóstico importante en los resultados.

En cuanto a la falta de simetría en los resultados del estudio del sesgo de publicación de los 10 estudios incluidos, consideramos que esta asimetría estaría más relacionada con la heterogeneidad de los estudios, ya comentada anteriormente, que con un posible sesgo de publicación, ya que en la revisión realizada se incluyen tanto estudios con resultados positivos como negativos para el uso de la vitamina D, siendo estos últimos mayoritarios. Además, debido a que el efecto general de la administración de vitamina D no fue significativo en la revisión actual, es posible que el sesgo de publicación no haya influido en nuestros resultados.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La presente revisión ha partido de una búsqueda exhaustiva tanto por las cuatro bases de datos bibliográficas utilizadas, las de mayor cobertura en el ámbito de la literatura biomédica, como por la cantidad de términos empleados en la estrategia de búsqueda. Esto asegura que los resultados que se presentan muestran la mejor evidencia científica publicada hasta el momento de realizar dicha búsqueda. Por otra parte, facilita la actualización de los resultados de otras revisiones de similar naturaleza. Además, este estudio se ha centrado en los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo; en los que el estudio de la depresión en pacientes depresivos ha sido la variable principal del estudio. De esta manera se ha buscado disminuir la variabilidad y sesgos de otros estudios.

Sin embargo, existen dos limitaciones que es necesario tener en cuenta al valorar los resultados. Por un lado, la heterogeneidad del análisis general, relacionado con las diferentes escalas utilizadas y la diversidad de la población depresiva estudiada, pueden afectar a la calidad de la evidencia obtenida. Por otro, 4 de los 10 estudios proceden del mismo país (Irán), lo que supone el 39,8 % del peso total de los artículos en el metaanálisis (modelo aleatorio), lo que podría limitar la generalización de los resultados.

CONCLUSIÓN

El estado actual del conocimiento sobre la eficacia de la administración de vitamina D en el tratamiento de la depresión presenta resultados contradictorios. El resultado de nuestra revisión sistemática no apoya la eficacia de vitamina D en el tratamiento de los síntomas depresivos y se considera necesario realizar más ECA que utilicen pacientes con trastorno depresivo. Con la evidencia disponible en la actualidad no se puede recomendar el uso de vitamina D en el tratamiento de la depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valero Zanuy MÁ, Hawkins Carranza F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas*. 2007;16(4):63-70. doi:10.1016/S1132-8460(07)73506-7
2. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci*. 2019;42(4):293-306. doi:10.1016/j.tins.2019.01.003
3. Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:509-514. doi:10.2147/CIA.S42838

4. Zhao G, Ford ES, Li C, Balluz LS. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1696-1702. doi:10.1017/S0007114510002588
5. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):757-767. doi:10.1210/jc.2013-3450
6. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgr Med*. 2019;65(2):74-80. doi:10.4103/jpgm.JPGM_571_17
7. Urrútia G BX. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. ;135:. *MedClin(Barc)*. 2010;(135):507-11.
8. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. ; 2011. <https://methods.cochrane.org/irmg/our-publications>.
9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 (Updated July 2019)*. Cochrane.; 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Fecha acceso 27/08/2020.
10. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
11. Alavi NM, Khademalhosseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2018. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.011
12. Omidian M, Mahmoudi M, Abshirini M, et al. Effects of vitamin D supplementation on depressive symptoms in type 2 diabetes mellitus patients: Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(4):2375-2380. doi:10.1016/j.dsx.2019.06.011
13. Rouhi M, Rouhi N, Mohamadpour S, Tajrishi HP-R. Vitamin D reduces postpartum depression and fatigue among Iranian women. *Br J Midwifery*. 2018;26(12):787-793. doi:10.12968/bjom.2018.26.12.787
14. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Nutr*. 2016;146(2):243-248. doi:10.3945/jn.115.218883
15. Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *BMC Res Notes*. 2019;12(1):203. doi:10.1186/s13104-019-4218-z
16. Frandsen TB, Pareek M, Hansen JP, Nielsen CT. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: A double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):528. doi:10.1186/1756-0500-7-528
17. Wang Y, Liu Y, Lian Y, Li N, Liu H, Li G. Efficacy of high-dose supplementation with oral vitamin d3 on depressive symptoms in dialysis patients with vitamin d3 insufficiency a prospective, randomized, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):229-235. doi:10.1097/JCP.0000000000000486
18. Zhang L, Wang S, Zhu Y, Yang T. Vitamin D3 as adjunctive therapy in the treatment of depression in tuberculosis patients: A short-term pilot randomized double-blind controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:3103-3109. doi:10.2147/NDT.S183039
19. De Koning EJ, Lips P, Penninx BWJH, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: The D-Vital study, a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(5):1119-1130. doi:10.1093/ajcn/nqz141
20. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2017;95:48-53. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.021
21. Baujat B, Mahé C, Pignon JP, Hill C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: Application to a meta-analysis of 65 trials. *Stat Med*. 2002;21(18):2641-2652. doi:10.1002/sim.1221
22. Wang J, Liu N, Sun W, Chen D, Zhao J, Zhang W. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1045-1059. doi:10.1007/s00404-018-4902-6
23. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(3):421-429. doi:10.1016/j.nut.2014.06.017
24. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(2):100-107. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666
25. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014;6(4):1501-1518.

doi:10.3390/nu6041501

Anexo 1

Estrategia de búsqueda

PUBMED

#1	"Vitamin D"[Mesh]
#2	Calcifediol[Title/Abstract] OR Calciferol[Title/Abstract] OR Calcio[Title/Abstract] OR Calcitriol[Title/Abstract] OR Cholecalciferol[Title/Abstract] OR colecalciferol[Title/Abstract] OR Dihydrotachysterol[Title/Abstract] OR Dihydroxycholecalciferol[Title/Abstract] OR "Dihydroxyvitamin D"[Title/Abstract] OR Ergocalciferol[Title/Abstract] OR Hydroxycholecalciferol[Title/Abstract] OR "Hydroxyvitamin D"[Title/Abstract] OR lunacalcipol[Title/Abstract] OR "Vitamin D"[Title/Abstract] OR "Vitamin D2"[Title/Abstract] OR "Vitamin D3"[Title/Abstract]
#3	#1 OR #2
#4	"Depressive Disorder"[Mesh] OR "Depression"[Mesh]
#5	"Affective disorder"[Title/Abstract] OR "bipolar disorder"[Title/Abstract] OR Depress*[Title/Abstract] OR dysphori*[Title/Abstract] OR Dysthymi*[Title/Abstract] OR "Involutional Paraphrenia"[Title/Abstract] OR "Involutional Psychos*" [Title/Abstract] OR Melancholia*[Title/Abstract] OR "Mood Disorder*" [Title/Abstract] OR "mourning syndrome"[Title/Abstract] OR "Perry syndrome"[Title/Abstract] OR pseudodementia"
#6	#4 OR #5
#7	"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	"2013/01/01"[Date - Publication] : "2019"[Date - Publication]
#10	#8 AND #9

EMBASE a través de EMBASE.COM

#1	'vitamin d'/exp
#2	calcifediol:ab,ti OR calciferol:ab,ti OR calciol:ab,ti OR calcitriol:ab,ti OR cholecalciferol:ab,ti OR colecalciferol:ab,ti OR dihydrotachysterol:ab,ti OR dihydroxycholecalciferol:ab,ti OR 'dihydroxyvitamin d':ab,ti OR ergocalciferol:ab,ti OR hydroxycholecalciferol:ab,ti OR 'hydroxyvitamin d':ab,ti OR lunacalcipol:ab,ti OR 'vitamin d':ab,ti OR 'vitamin d2':ab,ti OR 'vitamin d3':ab,ti
#3	#1 OR #2
#4	'depression'/exp
#5	'affective disorder':ab,ti OR 'bipolar disorder':ab,ti OR depress*:ab,ti OR dysphori*:ab,ti OR dysthymi*:ab,ti OR 'involutional paraphrenia':ab,ti OR 'involutional psychos*':ab,ti OR melancholia*:ab,ti OR 'mood disorder*':ab,ti OR 'mourning syndrome':ab,ti OR 'perry syndrome':ab,ti OR pseudodementia:ab,ti
#6	#4 OR #5
#7	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#8	#3 AND #6 AND #7
#9	#8 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py)
10	#8 AND (2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py) AND [embase]/lim

Web of Science- Science Citation Index (WoS – SCI)

#1	TEMA: (Calcifediol OR Calciferol OR Calciol OR Calcitriol OR Cholecalciferol OR colecalciferol OR Dihydratachysterol OR Dihydroxycholecalciferol OR "Dihydroxyvitamin D" OR Ergocalciferol OR Hydroxycholecalciferol OR "Hydroxyvitamin D" OR lunacalcipol OR "Vitamin D" OR "Vitamin D2" OR "Vitamin D3")
#2	TEMA: ("Affective disorder" OR "bipolar disorder" OR depress* OR dysphori* OR dysthymi* OR "Involutional Paraphrenia" OR "Involutional Psychos*" OR Melancholia* OR "Mood Disorder*" OR "mourning syndrome" OR "Perry syndrome" OR pseudodementia)
#3	TEMA: (random* or placebo* or "clinic* trial*" or "singl* blind*" or "doubl* blind*" OR rct)
#4	#3 AND #2 AND #1
#5	#3 AND #2 AND #1 Refinado por: AÑOS DE PUBLICACIÓN: (2019 OR 2018 OR 2017 OR 2016 OR 2015 OR 2014 OR 2013)

SCOPUS

#1	TITLE-ABS-KEY (calcifediol OR calciferol OR calciol OR calcitriol OR cholecalciferol OR colecalciferol OR dihydratachysterol OR dihydroxycholecalciferol OR "Dihydroxyvitamin D" OR ergocalciferol OR hydroxycholecalciferol OR "Hydroxyvitamin D" OR lunacalcipol OR "Vitamin D" OR "vitamin D2" OR "Vitamin D3")			
#2	TITLE-ABS-KEY ("Affective disorder" OR "bipolar disorder" OR depress* OR dysphori* OR dysthymi* OR "Involutional Paraphrenia" OR "Involutional Psychos*" OR melancholia* OR "Mood Disorder*" OR "mourning syndrome" OR "Perry syndrome" OR pseudodementia)			
#3	TITLE-ABS-KEY (random* OR blind** OR "doubl* blind*" OR rct)	placebo* OR "clinic* trial**"	OR	"singl*"
#4	1 AND 2 AND 3			
#5	(LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) TO (PUBYEAR , 2017) OR TO (PUBYEAR , 2015) OR TO (PUBYEAR , 2013))	OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014)	OR OR OR	LIMIT- LIMIT- LIMIT-
#6	4 AND 5			

