

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2018 Ene-Feb;18(1):e7155 doi: 10.5867/medwave.2018.01.7155

# ¿Es efectiva la potenciación con folato para el trastorno depresivo mayor?

**Autores:** Javier Trincado[1,2], Constanza Caneo[2,3]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

**E-mail:** [cmcaneo@uc.cl](mailto:cmcaneo@uc.cl)

**Citación:** Trincado J, Caneo C. Is augmentation with folate effective for major depressive disorder?.

Medwave 2018 Ene-Feb;18(1):e7155 doi: 10.5867/medwave.2018.01.7155

**Fecha de envío:** 4/12/2017

**Fecha de aceptación:** 21/12/2017

**Fecha de publicación:** 25/2/2018

**Origen:** Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación.

**Tipo de revisión:** Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project.

## Resumen

### INTRODUCCIÓN

En una proporción importante de los pacientes con depresión, el tratamiento antidepresivo no lleva a una respuesta satisfactoria. Actualmente se postula que la coadministración de nutrientes estandarizados farmacológicamente (nutracéuticos), como el folato en este caso, podrían potenciar los efectos de los antidepresivos.

### MÉTODOS

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen nueve estudios primarios, de los cuales, ocho son ensayos aleatorizados. Concluimos que la potenciación con folato en el tratamiento del trastorno depresivo mayor probablemente resulta en poca o nula diferencia en los síntomas depresivos. Pudiese ser interesante evaluar el efecto de formas de presentación específicas del folato o en población con déficit objetivado.

### Problema

Posteriormente a la introducción de los antidepresivos en la década de 1950, el número de tratamientos farmacológicos para el trastorno depresivo mayor ha aumentado, pero la eficacia de estos se ha mantenido en gran parte sin cambios. En aproximadamente un 50% de los pacientes, la iniciación de tratamiento antidepresivo no lleva a una respuesta satisfactoria, e incluso luego de varios enfoques terapéuticos, las tasas de no remisión son de alrededor de

30% [1],[3]. En caso de una ausencia de respuesta al tratamiento antidepresivo, adicionar una droga de una clase farmacológica diferente al antidepresivo ha demostrado tener un efecto potenciador. Si bien la mayoría de la evidencia existe para litio y antipsicóticos atípicos, la coadministración de nutrientes estandarizados farmacológicamente (nutracéuticos), en este caso

particular el folato en tanto como ácido fólico como en su presentación activa (metilfolato), podría proporcionar una aproximación efectiva y más segura para aumentar los efectos antidepresivos [1],[2],[3].

El déficit de folato es un hallazgo común en pacientes psiquiátricos y los niveles de folato bajos se han asociado a una peor respuesta al tratamiento farmacológico. Además, se ha detectado una asociación entre el folato y el metabolismo de la serotonina en pacientes con defectos congénitos del metabolismo del primero y en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. Esta asociación podría explicarse por el rol que juega el folato en la metilación de la homocisteína, necesaria para su conversión en s-adenosil metionina, la cual ha demostrado influir en el metabolismo de la serotonina. Otra hipótesis corresponde a la participación del folato en las reacciones de metilación de la tetrahidrobiopterina, cofactor esencial para las enzimas de hidroxilación que participan en la producción de serotonina [1],[4]. Sin embargo, actualmente, el real impacto clínico del uso de folato como potenciación en

trastornos depresivos es controvertido y está aún en discusión.

### **Métodos**

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

#### **Mensajes clave**

- La adición de folato como potenciación del tratamiento del trastorno depresivo mayor probablemente resulta en poca o nula diferencia en los síntomas depresivos al finalizar el tratamiento.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónicos más abajo.</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4], que incluyen nueve estudios primarios [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13], de los cuales ocho son ensayos aleatorizados [6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos, dado que el estudio observacional no aumentaba la certeza de la evidencia existente, ni entregaba información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Seis ensayos [6],[8],[9],[10],[12] incluyeron pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor según criterios DSM III o IV, y dos ensayos incluyeron pacientes con el mismo diagnóstico según ICD-10 [7],[13]. De los ocho ensayos seleccionados, solamente uno [9] incluyó sólo a pacientes con niveles de folato bajos. En cambio en dos ensayos [6],[7] incluyeron sólo a pacientes sin déficit basal de folato o B12, y un ensayo [8] excluyó a pacientes con exámenes de laboratorio alterados (incluyendo anemia megaloblástica). El resto de los ensayos [10],[12],[13] no entregan información en este aspecto.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos utilizaron principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como medicamento antidepresivo de base, salvo dos ensayos en que no se detalla el antidepresivo utilizado [7],[9]. Como suplementación, se administró metilfolato en tres ensayos [9],[10] y ácido fólico en cinco ensayos [6],[7],[8],[12],[13]. En seis ensayos se realizó comparación contra placebo [7],[8],[9],[10],[12]. Un ensayo comparó contra monoterapia antidepresiva [6] y otro comparó diferentes rangos de dosis de folato [13].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos midieron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas identificadas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría de síntomas: Medido con <i>Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</i>, <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>, <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i></li> <li>• Tasa de abandono</li> <li>• Admisión al hospital</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Mortalidad</li> </ul> <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de ocho semanas con un rango que fluctuó entre 6 y 26 semanas.</p>

\* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del folato como potenciación del tratamiento antidepresivo está basada en cuatro ensayos aleatorizados [7],[8],[9],[12] que incluyen 591 pacientes.

Los cuatro ensayos [7],[8],[9],[12] midieron el desenlace síntomas depresivos al final del ensayo (591 pacientes), un ensayo [8] reportó el desenlace tasa de efectos adversos (127 pacientes) y un ensayo [8] reportó el desenlace admisión al hospital (127 pacientes).

El resumen de los resultados es el siguiente:

- La adición de folato como potenciación en el tratamiento del trastorno depresivo mayor probablemente resulta en poca o nula diferencia en los síntomas depresivos al finalizar el tratamiento. La certeza de la evidencia es moderada.
- La adición de folato como potenciación en el tratamiento del trastorno depresivo mayor probablemente resulta en poca o nula diferencia en efectos adversos. La certeza de la evidencia es moderada.

<b>Folato como potenciación en el tratamiento del trastorno depresivo mayor</b>				
<b>Pacientes</b>	Trastorno depresivo mayor			
<b>Intervención</b>	Potenciación con folato			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN folato	CON folato		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Síntomas depresivos**	DME***: 0,26 puntos menor (Margen de error: 0,6 puntos menor a 0,08 puntos mayor)			⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada
Efectos adversos	615 por 1000	468 por 1000	RR 0,76 (0,55 a 1,05)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada
Admisión al hospital	Un ensayo [8] reportó una admisión al hospital en grupo control			--
<p><b>Margen de error:</b> Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).  <b>RR:</b> Riesgo relativo.  <b>DME:</b> Diferencia de medias estandarizada.  <b>GRADE:</b> Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>*Los riesgos <b>SIN folato</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON folato</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>**Síntomas depresivos: evaluados con la escala <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i>, <i>Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)</i> y <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>; expresados en diferencia media estándar.</p> <p>***La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 de relevancia clínica muy importante.</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo serio.</p>				

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings-iSoF](#))

<b>Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*</b>
<p>⊕⊕⊕⊕</p> <p><b>Alta:</b> La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.</p>
<p>⊕⊕⊕○</p> <p><b>Moderada:</b> La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.</p>
<p>⊕⊕○○</p> <p><b>Baja:</b> La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.</p>
<p>⊕○○○</p> <p><b>Muy baja:</b> La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.</p>
<p>*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.          †Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión</p>

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Los resultados de este resumen son aplicables a pacientes adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.
  - El objetivo de este resumen fue incluir cualquier tipo de folato (ácido fólico o metilfolato) en cualquier población (con o sin déficit de folato). Pudiese ser interesante explorar los efectos de la potenciación de folato en población con déficit objetivado de éste, su rol asociado a otros nutracéuticos del complejo B y los efectos del metilfolato en particular.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones identificadas.
  - Respecto a los efectos adversos, pese a que sólo un ensayo [8] presentó datos para generar una medida de efecto, los otros siete ensayos [6],[7],[9],[10],[12],[13] estuvieron en concordancia con el primero, reportando que el folato fue en general bien tolerado, siendo los síntomas gastrointestinales (constipación, malestar estomacal y diarrea) los más comúnmente reportados.
  - Solo un ensayo reportó la tasa de hospitalizaciones con un único evento en el grupo placebo.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Respecto al uso de folato, se trata de una intervención que probablemente no tiene beneficios, pero que probablemente tampoco presenta diferencias en efectos adversos.
  - No obstante, una revisión sistemática [3] enfatiza que podrían existir efectos adversos al utilizarse en altas dosis, periodos de tiempo prolongado o en combinación con ciertos medicamentos, entre los cuales destaca un eventual efecto cancerígeno, neurológico y hematológico.
  - Además, se ha implicado al ácido fólico en una progresión más rápida del deterioro cognitivo por la edad y en una reducción del efecto de ciertas drogas antifolato tales como inmunosupresores [3].
  - Debe tenerse en consideración que en el contexto de un déficit de B12, la adición de folato puede tener consecuencias dañinas a nivel neurológico y hematológico [2].
- 

### Consideraciones de recursos

---

- El folato es una intervención de bajo costo, por lo que probablemente su costo no es una limitante importante.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- La utilización de nutracéuticos en psiquiatría corresponde a un campo relativamente emergente, en particular en las dos últimas décadas, de la mano de tanto estudios experimentales como epidemiológicos [2]. La influencia de los factores nutricionales ha experimentado una creciente atención de la comunidad científica.
  - Por otro lado, los pacientes buscan cada vez más tratamientos alternativos a la medicina tradicional, pagan más por ellos y pudiesen tener más efecto placebo [14],[15],[16]. Por ello es de gran relevancia el conocimiento basado en evidencia de parte de los tratantes.
  - Respecto del folato, frente a la evidencia presentada, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra de la intervención.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- En dos revisiones sistemáticas [1],[4], se concluye que la evidencia disponible sugiere que el folato podría tener un rol en la potenciación, pero sin ser claro si es el caso para personas con niveles de folato normales o deficientes. Además, hacen el alcance de que la aparición de uno o dos ensayos relativamente pequeños, pero con resultados neutrales o negativos podrían tener un impacto substancial en la estimación.
  - En las revisiones sistemáticas más actuales [2],[3], que incluyen más estudios y más recientes, concuerdan en que existe una diferencia no significativa entre ácido fólico y placebo. En relación al metilfolato en particular, estiman que existe muy poca evidencia como para llegar a conclusiones firmes aún. Mencionan que podría ser recomendado tentativamente, pero destacan en relación a los estudios, que si bien la metodología utilizada
-

---

fue rigurosa, podría existir un potencial sesgo hacia resultados positivos dado su patrocinio comercial.

- Respecto a las principales guías clínicas, tanto la *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder* del 2010 de la *American Psychiatric Association* (APA) [17] como la 2016 *Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder* de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) [18] concuerdan en la recomendación de uso de folato. Por un lado la APA considera que existe evidencia modesta para recomendar la adición de folato como una intervención de bajo riesgo con beneficios generales para la salud. Por otro lado la CANMAT recomienda la potenciación con folato como una alternativa de tercera línea para trastorno depresivo mayor leve a moderado. Destaca además que en la guía *Depression in adults: recognition and management del National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [19] no se menciona el folato ni otros nutracéuticos como alternativas de potenciación, mencionando como posibilidades el uso de litio, antipsicóticos como quetiapina, u otros antidepresivos como la mirtazapina.

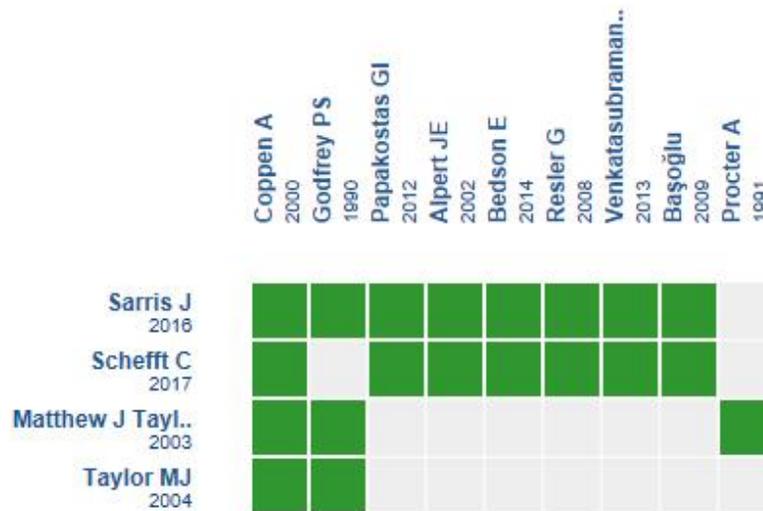
---

#### **¿Puede que cambie esta información en el futuro?**

- La probabilidad de que la información entregada por este resumen cambie con futura evidencia es baja, ya que la investigación entrega una buena indicación del efecto probable.
  - Se requiere más evidencia para concluir respecto a los efectos en personas con déficit de folato, y también en el caso particular del metilfolato.
  - Identificamos al menos una revisión sistemática en curso [20] en PROSPERO y al menos cinco ensayos en curso [21],[22],[23],[24],[25] en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, que pudiesen entregar información relevante en el futuro.
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Folato para los trastornos depresivos](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares

metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

1. Taylor, M. J., Carney, S. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2004). Folate for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Psychopharmacology*, 18(2), 251–256. | [CrossRef](#) |
2. Schefflt, C., Kilarski, L. L., Bschor, T., & Köhler, S. (2017). Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 27(11), 1090–1109. | [CrossRef](#) |
3. Sarris, J., Murphy, J., Mischoulon, D., Papakostas, G. I., Fava, M., Berk, M., & Ng, C. H. (2016). Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *American Journal of Psychiatry*, 173(6), 575–587. | [CrossRef](#) |
4. Taylor, M. J., Carney, S. M., Geddes, J., & Goodwin, G. (2003, April 22). Folate for depressive disorders. (J. Geddes, Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. | [CrossRef](#) |
5. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2002 Mar;14(1):33-8. | [PubMed](#) |
6. Başoğlu, C., Ateş, M. A., AİgüI, A., İpçioğlu, O. M., Geçici, Ö., Yılmaz, O., Semiz, Ü. B., Ebrinç, S., Gülsün, M., Özcan, Ö., Kılıç, S., Çetin, M. Adjuvant Folate with Escitalopram Treatment and Homocystein, Folate, Vitamin B-12 Levels in Patients with Major Depressive Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2009 Jun;19(2):135-142. | [Link](#) |
7. Bedson E, Bell D, Carr D, Carter B, Hughes D, Jorgensen A, Lewis H, Lloyd K, McCaddon A, Moat S, Pink J, Pirmohamed M, Roberts S, Russell I, Sylvestre Y, Tranter R, Whitaker R, Wilkinson C, Williams N. Folate Augmentation of Treatment--Evaluation for Depression (FolATED): randomised trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014 Jul; 18(48):vii-viii, 1-159. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
8. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2000 Nov;60(2):121-30. | [PubMed](#) |
9. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet*. 1990 Aug 18;336(8712):392-5. | [PubMed](#) |
10. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, Baer L, Dalton ED, Sacco GR, Schoenfeld D, Pencina M, Meisner A, Bottiglieri T, Nelson E, Mischoulon D, Alpert JE, Barbee JG, Zisook S, Fava M. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1267-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Procter A. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Br J Psychiatry*. 1991 Aug; 159:271-2. | [PubMed](#) |
12. Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, García A, Apitz R, Lima L. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(3):145-52. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Venkatasubramanian R, Kumar CN, Pandey RS. A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes. *J Affect Disord*. 2013 Sep 5;150(2):644-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002 Jun 4;136(11):817-25. Review. | [PubMed](#) |
15. Hansen AH, Kristoffersen AE. The use of CAM providers and psychiatric outpatient services in people with anxiety/depression: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Nov 11;16(1):461. | [PubMed](#) | [PMC](#) |
16. Kempainen LM, Kempainen TT, Reippainen JA, Salmenniemi ST, Vuolanto PH. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health*. 2017 Oct 1:1403494817733869. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. APA; 2010.
18. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):576-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
19. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE Guideline (CG90). London: NICE; 2009.
20. Sandra Yvonne Goumans, Maurits van Tulder, Sidney Rubenstein. Effect of folate on depressive disorders. PROSPERO 2013 CRD42013005727. | [Link](#) |
21. Chavan BS. Use of bioavailable form of Folic acid for Treatment of Depression. *CTRI/2017/03/008255*. | [Link](#) |
22. Gholampour N. Effect of Folic acid supplementation on the therapeutic regimen for major depressive disorder. *IRCT2014082518922N1*. | [Link](#) |
23. Tatari F. The effects of folic acid in treatment of patients with depression. *IRCT2013033112825N2*. | [Link](#) |
24. Palatnik A. Folic Acid and Omega -3 Fatty Acid Supplementation in Depressed Older Adults. *NCT00480207*. | [Link](#) |
25. Dunn R. Phase 4 Study: An Open Study of the Efficacy and Tolerability in Unipolar Depression of Augmentation of the One-carbon Cycle With L-methionine, Betaine and Folate. *NCT00226356*. | [Link](#) |

**Correspondencia a:**

[1] Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini  
Avda. Vicuña Mackenna 4860  
Macul  
Santiago  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.