

Varela E¹, de Castro C², Espinosa L¹, Solerdelcoll M¹, Sugranyes G¹, Morer A^{1,3}, Baeza I^{1,3}

¹ Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil, Hospital Clinic, Barcelona.

² Centro de Salud Mental infanto-juvenil de Granollers, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER-SAM), CERCA-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Dra. Eva Varela Bodenlle
Servicio de Psiquiatría y Psicología infanto-juvenil
Hospital Clinic de Barcelona
C/Villarroel, 170
08036 Barcelona
Email: evarela@clinic.cat

*Déficit de ácido fólico y
vitamina B12 en niños y
adolescentes hospitalizados
por un trastorno psiquiátrico*

*Folic acid and vitamin
B12 deficit in children and
adolescents hospitalized due to
a psychiatric disorder*

El trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación
El trabajo se presentó de forma parcial al 60º Congreso de la AEPNYA, San Sebastián, 2016.

RESUMEN

Introducción: A pesar de que diferentes déficits nutricionales como el de ácido fólico se han asociado a la esquizofrenia y a otros trastornos psiquiátricos, se sabe poco sobre los posibles déficits de ácido fólico y vitamina B12 en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos.

Objetivo: Describir los valores y posibles déficits de ácido fólico y vitamina B12 en niños y adolescentes hospitalizados por un trastorno psiquiátrico y comparar las posibles diferencias existentes según diagnóstico.

Método: Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes ingresados durante el 2015 en el Servicio de Psiquiatría y Psicología del Hospital Clinic de Barcelona. Se midieron los niveles de ácido fólico y vitamina B12 al ingreso, se registraron los datos sociodemográficos y la categoría diagnóstica, según criterios DSM-IV-TR.

Resultados: Se incluyeron 278 pacientes, de edad media: 14,8 años y 64% chicas. Los niveles medios de vitamina B12 fueron: 420.5±152.4 pg/mL, significativamente menores en adolescentes que en niños y en chicos que en chicas. Se observaron diferencias significativas entre pacientes con un trastorno depresivo (381.3±107.5 pg/mL) vs. Trastornos de la conducta alimentaria (TCA) (523.1 ±229.6 pg/mL) (p=0.002). La media de ácido fólico fue: 8±4.8 ng/mL, significativamente menor en adolescentes que en niños. Los pacientes con trastornos psicóticos (5,9±2.2ng/mL) presentaron niveles significativamente menores que los pacientes con TCA (8.1±3.6ng/mL) (p=0.019). 11,2% de los pacientes tenían un déficit de uno o de ambos nutrientes.

Conclusiones: Alrededor de un 11% de la muestra presentaba un déficit de vitamina B12, de ácido fólico o de ambos, con diferencias significativas en algunas categorías diagnósticas. Sería interesante poder estudiar

mejor estos déficits, debido a la importancia y posible repercusión clínica de los mismos en niños y adolescentes.

Palabras clave: Vitaminas, nutrición, déficit, B12, ácido fólico.

ABSTRACT

Introduction: Despite different nutritional deficits such as folic acid have been associated with schizophrenia and other psychiatric disorders, little is known about the possible nutritional deficits in children and adolescents with psychiatric disorders.

Objective: To describe folic acid and vitamin B12 values and possible deficits of children and adolescents hospitalized due to psychiatric disorders and compared them between diagnostic categories.

Methods: We retrospectively reviewed the charts of patients hospitalized during 2015 in the Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic in Barcelona, Spain. Levels of folic acid and vitamin B12 were registered as well as sociodemographic data and diagnostic category, according to DSM-IV-TR criteria.

Results: 278 patients were reviewed, mean age: 14.8 years, 64% females. Vitamin B12 mean value was 420.5 ± 152.4 pg/mL, with significant lower levels in adolescent vs children and males vs females. We also found significant differences between patients with depressive (381.3 ± 107.5 pg/mL) vs. eating disorders (523.1 ± 229.6 pg/mL) ($p=0.002$). Folic acid mean value was 8 ± 4.8 ng/mL, with significant lower levels in adolescents compared to children. Significant differences between patients with psychotic (5.9 ± 2.2 ng/mL) vs. eating disorders were also observed (8.1 ± 3.6 ng/mL) ($p=0.019$). 11.2% patients had deficit of vitamin B12, folic acid or both.

Conclusions: Around 11% of our sample had deficit of vitamin B12, folic acid or a combination of them, with some significant differences among diagnostic categories. It would be interesting to deeply study this issue due to the importance of these deficits in the paediatric population.

Keywords: Vitamins, nutrition, deficit, B12, folic acid.

INTRODUCCIÓN

El adecuado desarrollo del sistema nervioso central es particularmente dependiente de la ingesta de micronutrientes (como las vitaminas A y B, la colina y el folato), los oligoelementos (como el yodo, el hierro, el zinc y el cobre) y los ácidos grasos altamente insaturados (HUFA) (1,2).

La vulnerabilidad máxima al daño por deficiencias nutricionales se produce durante la etapa fetal y postnatal temprana, cuando la mayoría de las áreas del cerebro están experimentando su desarrollo más rápido, por lo que gran parte de los estudios de investigación se han centrado en esas etapas (3,4). Los efectos de los déficits nutricionales sobre el cerebro, la cognición y el comportamiento están menos documentados en la infancia y la adolescencia, a pesar de ser dos períodos críticos para el neurodesarrollo. Durante esta etapa tiene lugar la reestructuración sináptica, continúa el proceso de mielinización, se desarrollan los circuitos de aprendizaje y memoria que residen en el lóbulo temporal medial y se desarrollan las funciones ejecutivas a través de una compleja red neuronal distribuida en la corteza prefrontal (5) (6). Por lo tanto, aunque los niños atraviesen durante el período postnatal y primera infancia un momento crítico para muchos aspectos del neurodesarrollo, varios factores ambientales pueden afectar el desarrollo del cerebro durante períodos posteriores, incluyendo la adolescencia (7).

Determinadas carencias nutricionales específicas, como son los déficits de vitamina B12 y ácido fólico durante la gestación o los primeros años de vida, se han relacionado de forma clara con alteraciones del neurodesarrollo (8,9,10). Ambos nutrientes son fundamentales en la neuroplasticidad y mantenimiento de la integridad neuronal, ya que participan en las rutas metabólicas de la síntesis de ADN, concretamente en la síntesis de metionina a través de la metilación de la homocisteína. Las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden conducir a la hiperhomocisteinemia, lo que ejerce múltiples efectos perjudiciales a nivel celular: induce daño en el ADN, genera especies reactivas de oxígeno, contribuye a la excitotoxicidad, a la disfunción mitocondrial y a la apoptosis celular, asociándose en varios estudios con enfermedades neurovasculares y

neurodegenerativas (11).

Siguiendo esa línea de investigación, en los últimos años se ha intensificado el interés por elucidar el papel de dichos micronutrientes en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, asociándose su déficit con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (12,13). Se cree que los niveles elevados de homocisteína contribuyen al deterioro cognitivo asociado al trastorno mental grave, así como a los síntomas negativos de la esquizofrenia (14,15,16). Estos estudios se han llevado a cabo en población adulta, existiendo escasas investigaciones sobre el posible papel de los déficits de vitamina B12 y ácido fólico en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos.

HIPÓTESIS/OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es describir la posible deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 en niños y adolescentes hospitalizados por patología psiquiátrica, así como comparar los resultados según los diferentes diagnósticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del presente estudio es de tipo observacional descriptivo retrospectivo. Se han incluido a todos los pacientes hospitalizados durante el año 2015 en la Unidad de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil del Hospital Clinic de Barcelona.

Se revisaron sus historias clínicas y se recogieron las siguientes variables:

- datos sociodemográficos: edad en el momento de la evaluación y género.
- datos clínicos: diagnóstico psiquiátrico principal según criterios DSM-IV-TR.
- datos analíticos: niveles de ácido fólico y vitamina B12 en sangre.

Determinación de los niveles de ácido fólico y vitamina B12 en sangre.

Las vitaminas B12 y ácido fólico se midieron mediante un sistema de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia automatizado, Advia-Centaur (Siemens, Barcelona, España). Se utilizan reactivos suministrados por el mismo fabricante. Los coeficientes de variación (CV) intraensayo para B12 son inferiores al 7,9% y para el ácido fólico inferior al 4,3%. El CV interensayo para B12 y folato es menor que 9,8% y 7,8%, respectivamente.

Se realizó un control de calidad externo al programa

de evaluación de calidad de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

Los niveles fisiológicos normales de ácido fólico son entre 3-17 ng/mL y de vitamina B12 entre 250-1.050 pg/mL.

Pruebas estadísticas

Las variables continuas se describen con valores de las medias y la desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencias o porcentajes. Para analizar las diferencias entre variables continuas se utilizaron los test t d'Student o Kruskal-Wallis, según el tamaño muestral. Para las variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado. Así mismo, las diferencias entre categorías diagnósticas y déficit se analizaron con el test de Wilcoxon. Los datos se analizaron con el programa STATA 14.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y categorías diagnósticas

Se incluyeron 279 pacientes en la muestra, 173 (62%) chicas, de 14,8±3,1 (4-17) años de edad. 15 (5,4%) de los pacientes tenían menos de 12 años de edad.

El diagnóstico principal de los pacientes fue: Trastorno psicótico (N=56, 20,1%), Trastorno disruptivo (N=56, 20,1%), Trastorno depresivo (N=47, 16,9%), Trastorno de la conducta alimentaria (N=44, 15,8%), Trastorno bipolar (N=20, 7,2%), otros trastornos (N=55, 19,9%).

Descripción de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico

En la Tabla 1 y 2 se describen los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en la muestra total y dividida por sexos y edades.

15 (5,4%) pacientes presentaron un déficit de vitamina B12, todos adolescentes, 7 chicos y 8 chicas. Respecto a los niveles de ácido fólico, 16 (5,8%) tenían unos niveles deficitarios, todos adolescentes, 7 chicos y 9 chicas.

Comparación de los niveles de ácido fólico y vitamina B12 y déficit por categorías diagnósticas

En relación a los valores medios de los niveles de vitaminas, los pacientes con un Trastorno depresivo tenían valores significativamente menores de vitamina B12 (381,3±107,5 pg/mL) que los pacientes con un TCA (523,1±229,6) (p=0,028) (Figura 1). Respecto al ácido fólico, los pacientes con un Trastorno psicótico tenían

Tabla 1. Descripción de la media de los valores de ácido fólico y vitamina B12, en la muestra total y dividida por sexos.

	Muestra total (media ± DE)	Chicas (media ± DE)	Chicos (media ± DE)	t	p
Ácido fólico (ng/ml)	8±24,9	8,8±3,1	6,5±3,2	6,612	0,095
Vitamina B12 (pg/mL)	420,5±152,4	432±146,2	402±160,8	27,993	0,023

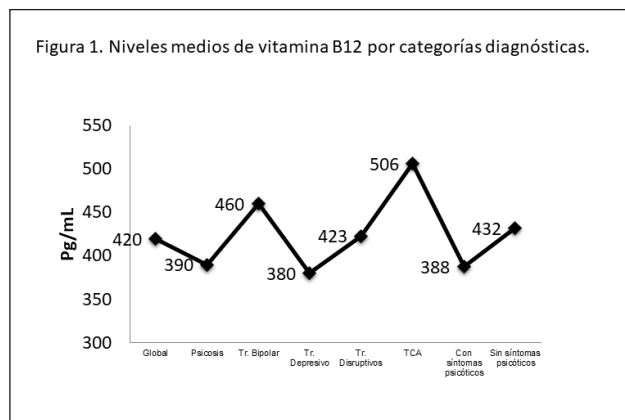
DE: desviación estándar

Tabla 2. Descripción de la media de los valores de ácido fólico y vitamina B12, en la muestra total y dividida por edad.

	Muestra total (media ± DE)	Niños (media ± DE)	Adolescentes (media ± DE)	t	p
Ácido fólico (ng/ml)	8±24,9	8,8±2,2	8±2,6	21,331	0,030
Vitamina B12 (pg/mL)	420,5±152,4	452,6±131,4	418,6±153,5	25,624	0,025

DE: desviación estándar

valores significativamente menores (5,9±2,2 ng/mL) que los diagnosticados de un TCA (8,1±3,6) (p=0.019) (Figura 2).



De los 15 pacientes con déficit de vitamina B12, 5 (33,3%) tenían un diagnóstico de Trastorno psicótico, 4 (26,7%) de Trastorno disruptivo, 3 (20%) de Trastorno bipolar, 2 (13,3%) de Trastorno depresivo y 1 (6,7%) de TCA, sin diferencias significativas entre categorías (p=0.655) (Figura 3).

Entre los 16 pacientes con déficit de ácido fólico, 5 (31,3%) fueron diagnosticados de un Trastorno depresivo,

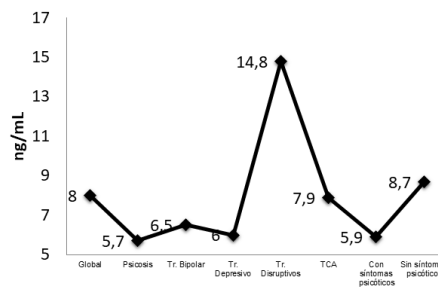
4 (25%) de Trastorno psicótico, 3 (18,8%) de Trastorno bipolar, 3 (18,8%) de TCA y 1 (6,3%) de Trastorno disruptivo, sin diferencias significativas entre ellos (p=0,91) (Figura 4).

De todos los pacientes con un Trastorno psicótico, el 9,6% tenían déficit de vitamina B12 (media: 204,2±274,7 pg/mL) y 4 (7,4%) de ácido fólico (media: 2,4±0,4 ng/mL). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con un Trastorno psicótico vs. Pacientes sin Trastorno psicótico en ninguno de los dos niveles de vitaminas (p=0,52 y 0,30, respectivamente).

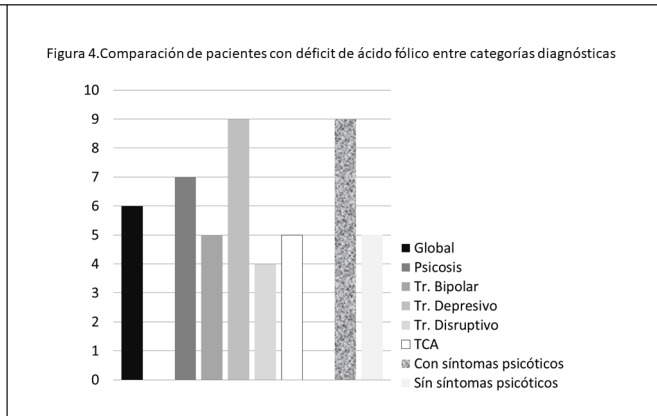
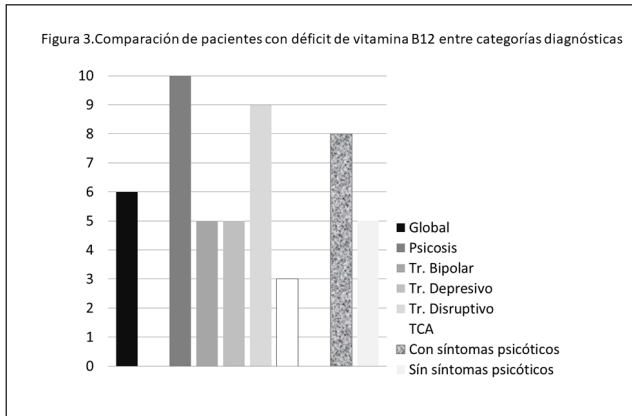
DISCUSIÓN

El primer objetivo del presente estudio era describir la posible deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 en nuestra muestra de niños y adolescentes hospitalizados por patología psiquiátrica. En relación con esto, el primer

Figura 2. Niveles medios de ácido fólico por categorías diagnósticas.



hallazgo a considerar es que 11,2% de los pacientes presentó déficit de uno o ambos micronutrientes. Como se comentó previamente, numerosos estudios han establecido una relación entre estas deficiencias nutricionales y determinados trastorno psiquiátricos en la población adulta (17). En población infantil y adolescente el número de investigaciones al respecto son escasas, a pesar de tratarse de un grupo de especial



vulnerabilidad. No obstante, el interés por el tema va en aumento y en los últimos años se han realizado algunos trabajos en los que se estudia la posible asociación entre los déficits nutricionales en esta franja de edad con patología psiquiátrica (18,19), si bien los resultados son poco consistentes y se requieren más estudios.

En nuestro estudio destaca que todos los pacientes que presentaron déficits de ácido fólico y/o vitamina B12 eran del grupo de adolescentes. Si bien es cierto que el porcentaje de pacientes adolescentes es superior al de niños en la muestra (ratio adolescente/niño 17.5), consideramos importante tener en cuenta este dato, ya que en numerosos estudios realizado en población sana se ha objetivado una mayor prevalencia de problemas nutricionales en este grupo de edad. Los problemas nutricionales en la adolescencia se caracterizan principalmente por mayores requerimientos de energía y nutrientes, así como cambios en los hábitos alimenticios, lo que podría inducir diferentes tipos de trastornos relacionados con la nutrición durante esta etapa. Los problemas nutricionales más prevalentes en este grupo no son sólo la obesidad y sus comorbilidades sino también las deficiencias de micronutrientes (20,21). En estudios realizados en adolescentes europeos se ha objetivado que ingieren la mitad de la cantidad recomendada de frutas y verduras y menos de dos tercios de la cantidad recomendada de productos lácteos (22); la ingesta de micronutrientes como la vitamina D, folato, yodo y fluoruro también era la mitad de lo recomendado (23). Teniendo en cuenta que esto ocurre en población normal, es probable que la dieta de los adolescentes con patología psiquiátrica sufra todavía más desequilibrios

en la ingesta de nutrientes. En numerosos estudios en adultos se ha establecido que los pacientes con patología psiquiátrica presentan unos hábitos de vida menos saludables que la población general, entre los que se incluye una dieta menos satisfactoria, siendo uno de los factores implicados en una mayor tasa de enfermedades somáticas y menor esperanza de vida en pacientes con trastornos mentales (24,25,26). Sería interesante en futuros estudios poder comparar los hábitos dietéticos de los niños y adolescentes con y sin patología psiquiátrica, así como los niveles de ácido fólico y vitamina B12 entre ambos grupos.

El segundo objetivo de este estudio era comparar los resultados según los diferentes diagnósticos psiquiátricos. Se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas al comparar categorías diagnósticas. Se ha observado que en comparación con el grupo de TCA: los pacientes con un Trastorno depresivo presentan valores significativamente menores de vitamina B12; los pacientes con Trastorno Psicótico presentan valores significativamente menores de ácido fólico. Destaca que los déficits nutricionales sean más importantes en los grupos de trastornos afectivo y psicóticos que en el grupo de TCA, a pesar de las alteraciones en hábitos dietéticos propios de esta categoría diagnóstica. En estudios en adultos se asoció una mayor deficiencia en los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en los pacientes con patología psiquiátrica, especialmente en los trastornos psicóticos y afectivos (27,28,29). En nuestro estudio, se han encontrado niveles de ácido fólico y vitamina B12 en el grupo de pacientes con síntomas psicóticos, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

Alrededor de un 11% de la muestra presentaba un déficit de vitamina B12, de ácido fólico o de ambos, con diferencias significativas en algunas categorías diagnósticas. Sería interesante poder estudiar mejor estos déficits, debido a la importancia y posible repercusión clínica de los mismos en niños y adolescentes, así como comparar las diferencias entre déficits nutricionales con grupo de niños y adolescentes sin patología psiquiátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 614S–620S.
2. Gow RV, Hibbeln JR. Omega-3 fatty acid and nutrient deficits in adverse neurodevelopment and childhood behaviors. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2014; 23 (3): 555-590.
3. Rees GA, Doyle W, Srivastava A, Brooke ZM, Crawford MA, Costeloe KL. The nutrient intakes of mothers of low birth weight babies - a comparison of ethnic groups in East London, UK. *Matern Child Nutr* 2005; 1: 91–99.
4. Doyle W, Rees G. Maternal malnutrition in the UK and low birthweight. *Nutr Health* 2001; 15: 213–218.
5. Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, Jemigan TL. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44 (1): 4–16.
6. John CC, Black MM, Nelson CA 3rd. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Early to Middle Childhood in Low-Resource Settings. *Pediatrics* 2017; 139 (Suppl 1): S59-S71.
7. Galler JR, Koethe JR, Yolken JR. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics* 2017; 139 (Suppl 1): S72-S84.
8. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 263–271.
9. No authors listed. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council

- Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
10. Greenblatt JM, Huffman LC, Reiss AL. Folic acid in neurodevelopment and child psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 647–60.
 11. Mattson M, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26 (3): 137-146.
 12. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutr J* 2014; 13: 91.
 13. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2016; 235: 83-89.
 14. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 348.
 15. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE et al. Folate, homocysteine and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (9): 1705-1708.
 16. Roffman JL, Brohawn DG, Nitelson AZ, Macklin EA, Smoller JW, Goff DC. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39 (2): 330-338.
 17. Stanger O, Fowler B, Piertz K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (9): 1393–1412.
 18. Herbison CE, Hickling S, Allen KL, O’Sullivan TA, Robinson M, Bremner AP, et al. Low intake of B-vitamins is associated with poor adolescent mental health and behaviour. *Prev Med* 2012; 55 (6): 634-638.
 19. Esnafoglu E, Yaman E. Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2017; 254: 232-237.
 20. Moreno LA, González-Gross M, Kersting M, Molnár D, de Henauw S, Beghin L, et al. Assessing,

- understanding and modifying nutritional status, eating habits and physical activity in European adolescents. The HELENA Study. *Public Health Nutr* 2008; 11: 288–299.
21. Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, Ruiz JR, González-Gross M, DeHenauw S, et al. Nutrition and Lifestyle in European Adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Advances in Nutrition* 2014; 5 (5): 615S-623S.
 22. Diethelm K, Jankovic N, Moreno LA, Huybrechts I, De Henauw S, De Vriendt T, et al. Food intake of European adolescents in the light of different food-based dietary guidelines: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2012; 15: 386–398.
 23. Diethelm K, Huybrechts I, Moreno L, De Henauw S, Manios Y, Beghin L, et al. Nutrient intake of European adolescents: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2014; 17: 486–497.
 24. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 334–341.
 25. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 514–519.
 26. Connell J, Brazier J, O’Cathain A, Lloyd-Jones M, Paisley S. Quality of life of people with mental health problems: a synthesis of qualitative research. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 138.
 27. Stanger O, Fowler B, Piertzik K, Huemer M, Haschke-Becher E, Semmler A, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9 (9): 1393-1412.
 28. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, et al. Reduced folic acid, vitamin B12, and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res* 2010; 175 (1–2): 47–53.
 29. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (2): 228-232.