



TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOTECNOLOGÍA Y BIOINGENIERÍA

CURSO 2021-2022

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

TÍTULO:

Evaluación de los efectos del tratamiento del trastorno mental en los niveles de retinol y RBP4 en suero de pacientes del Complejo Socio Asistencial Dr. Esquerdo

AUTOR:

JOHANNY MARIELA ENCARNACION DE VASQUEZ

TUTOR ACADÉMICO:

PRO. DR. JAVIER ESTEBAN MOZO

COTUTOR:

DOCTORANDO ROGER ORTIZ

RESUMEN

El trastorno mental grave corresponde a ciertas patologías que causan gran limitación en la vida de los pacientes, para su tratamiento se emplean los psicofármacos cuyo uso conlleva al desarrollo de ciertas complicaciones de importancia como dislipidemias, obesidad, resistencia a la insulina que predisposición al desarrollo de síndrome metabólico.

En los últimos años se ha evidenciado que uno de los mecanismos por los cuales estos fármacos tienen este efecto es debido a su implicación en el sistema retinoide ya que se requiere una señalización normal de este para la prevención de dicha patología, siendo de interés en el desarrollo de la obesidad y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad, como son la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática y la esteatohepatitis, y la enfermedad cardiovascular, mismas condiciones responsables del SMet; es debido a esto que buscamos dar respuesta a los siguientes objetivos:

- ✓ Determinar el retinol y RBP4, así como también la ratio RBP4-REOH en suero de pacientes tratados con psicofármacos.
- ✓ Describir el tratamiento antipsicótico en los pacientes objeto de estudios.
- ✓ Evaluar el potencial efecto del tratamiento con psicofármacos en los niveles de retinol en suero.
- ✓ Determinar en el grupo objeto de estudio mediante parámetros antropométricos y otros marcadores los posibles cambios metabólicos resultantes del tratamiento con psicofármacos.

El estudio se realizó en 80 pacientes ingresados en el centro socio sanitario Dr. Esquerdo de San Juan, los cuales presentaban diversos trastornos psiquiátricos y recibían tratamiento con psicofármacos, se evaluaron las historias clínicas de estos pacientes para determinar los fármacos administrados siendo los más administrados los antipsicóticos de segunda generación clozapina y haloperidol; antidepresivos sertralina y fluoxetina y los ansiolíticos clonazepam y diazepam, se analizaron perfil lipídico y características antropométricas y se determinaron los niveles de REOH, RBP4 y ratio RBP4-REOH.

Pese a que el Litio no fue de los principales en administración resulto ser el fármaco más implicado en las alteraciones al sistema retinoide provocando aumento tanto de REOH como de RBP4 y disminución de RBP4-REOH, siendo más marcado este efecto sobre la REOH, por otro lado también se evidencio que el aumento de los TG en los pacientes estudiados estaba estrechamente relacionado con aumentos de REOH y RBP4; todos estos factores son indicadores del riesgo exponencial que presentan estos pacientes de sufrir SMet.

Palabras claves: Síndrome metabólico, psicofármacos, Litio, REOH, RBP4, ratio RBP4-REOH.

ABSTRACT

Severe mental disorder corresponds to certain pathologies that nowadays cause great limitation in the life of patients, for their treatment psychotropic drugs are used, among which we can highlight antipsychotics, anxiolytics, antidepressants, etc., whose use leads to the development of certain important complications such as dyslipidemias, obesity, insulin resistance and predisposition to the development of metabolic syndrome.

In recent years it has become evident that one of the mechanisms by which these drugs have this effect is due to their involvement in the retinoid system, since normal signaling of this system is required for the prevention of this pathology, being of interest in the development of obesity and the development of obesity-related diseases, such as insulin resistance, type 2 diabetes, hepatic steatosis and steatohepatitis, and cardiovascular disease, the same conditions responsible for MetS; is because of this that we sought to answer the following objectives:

- ✓ To determine serum retinol, RBP4 and RBP4-REOH ratio in patients treated with psychotropic drugs
- ✓ To describe the antipsychotic treatment in the patients under study,
- ✓ To evaluate the potential effect of treatment with psychotropic drugs on serum retinol levels
- ✓ To determine in the study group by means of anthropometric parameters and other markers the possible metabolic changes resulting from treatment with psychotropic drugs.

The study was carried out in 80 patients admitted to the Dr. Esquerdo de San Juan socio-health center. The clinical histories of these patients were evaluated to determine the drugs administered, the most commonly administered being the second-generation antipsychotics clozapine and haloperidol; antidepressants sertraline and fluoxetine and the anxiolytics clonazepam and diazepam, lipid profile and anthropometric characteristics were analyzed and the levels of REOH, RBP4 and RBP4-REOH ratio were determined.

Although lithium was not one of the main drugs administered, it turned out to be the drug most involved in the alterations to the retinoid system, causing an increase in both REOH and RBP4 and a decrease in RBP4-REOH, with a more marked effect on REOH. On the other hand, it was also shown that the increase in TG in the patients studied was closely related to increases in REOH and RBP4; all these factors are indicators of the exponential risk that these patients present of suffering SMet.

Key words: Metabolic syndrome, psychotropic drugs, Lithium, REOH, RBP4, RBP4-REOH ratio.

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Esquema de la estructura química de los metabolitos de la vitamina A **Página 17**

FIGURA 2: Esquema metabolismo y señalización del sistema retinoide. (Marín, 2019) **Página 17**

FIGURA 3: En el siguiente esquema se representa el metabolismo de la vitamina A más detalladamente. **Página 19**

FIGURA 4: tipos de psicofármacos administrados. **Página 27-28**

FIGURA 5: Esquema pacientes según programas de control metabólico **Página 29**

FIGURA 6: Distribución de pacientes según género en tratamiento de control variables metabólicas.
Página 29

INDICE DE TABLAS

TABLA 1: Variables antropométricas y bioquímicas según género. **Página 24-25**

TABLA 2: Tratamiento farmacológico según género y DDD. **Página 26**

TABLA 3: Efectos de psicofarmacos en los niveles de REOH. **Página 30**

TABLA 4: Psicofarmacos y efectos sobre RBP4. **Página 31**

TABLA 5: Psicofarmacos y efectos sobre RBP4-REOH. **Página 31**

TABLA 6: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON EL REOH. **Página 32**

TABLA 7: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON EL RBP4. **Página 32**

TABLA 8: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON COMPLEJO RBP4-ROH. **Página 33**

ÍNDICE

RESUMEN	II
ABSTRACT	III
1 Introducción y antecedentes.....	1
1.1 Trastorno mental grave	3
1.1.1 Conceptualizaciones	3
1.1.2 Incidencia, tipos de trastorno mental grave y su diagnostico.....	3
1.1.3 Tratamiento del trastorno mental grave	4
1.2 Psicofármacos.....	6
1.2.1 Generalidades.....	6
1.3 Clasificación de los psicofármacos.....	6
1.3.1 Antipsicóticos o Neurolépticos	6
1.4 Tipos de antipsicóticos	6
1.4.1 Antipsicóticos clásicos o de primera generación	6
1.4.2 Antipsicóticos atípicos o de segunda generación	6
1.4.3 Indicación	7
1.4.4 Mecanismo de acción principal	7
1.5 Litio como antipsicótico.....	7
1.6 Anticonvulsivantes	8
1.6.1 Clasificación	8
1.6.2 Mecanismo de Acción.....	8
1.7 Antidepresivos.....	9
1.7.1 Generalidades.....	9
1.7.2 Indicación	9
1.7.3 Mecanismo de acción principal	10
1.7.4 Clasificación	10
1.8 Ansiolíticos	11
1.8.1 Generalidades.....	11
1.8.2 Indicación	11
1.8.3 Mecanismo de acción	12

1.9	Antiparkinsonianos.....	12
1.9.1	Generalidades.....	12
1.9.2	Mecanismo de acción	12
1.10	Psicofármacos Y Síndrome Metabólico	13
1.10.1	Síndrome metabólico	13
1.11	Implicación de los psicofármacos en el Síndrome metabólico.	13
1.12	Fisiopatología del SMet secundario a psicofármacos.	14
1.13	Sistema retinoide.....	15
1.13.1	Generalidades.....	15
1.13.2	Premios nobel.....	17
1.13.3	Metabolismo y señalización.....	17
1.13.4	Proteína de unión a retinol	18
1.14	Alteraciones del retinol e implicaciones metabólicas.....	19
1.14.1	Generalidades.....	19
1.14.2	Sistema RVP4/retinol y síndrome metabólico	19
2	OBJETIVOS.....	21
1.	Determinar el retinol en suero de pacientes tratados con psicofármacos.....	21
2.	Describir el tratamiento antipsicótico en los pacientes objeto de estudios.	21
3.	Evaluar el potencial efecto del tratamiento con psicofármacos en los niveles de retinol en suero.	21
4.	Determinar en el grupo objeto de estudio mediante parámetros antropométricos y otros marcadores los posibles cambios metabólicos resultantes del tratamiento con psicofármacos.....	21
3	MATERIALES Y METODOS.....	21
3.1	Pacientes	21
3.2	Precauciones en el laboratorio	22
3.3	Análisis y determinación de retinoides en muestras biológicas	22
4	RESULTADOS Y DISCUSION	24
4.1	Variables descriptivas de la población estudiada	24
5	Limitaciones de la investigación	33
6	Conclusiones	33
7	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
8	AGRADECIMIENTOS.....	38

1 Introducción y antecedentes

El Trastorno Mental Grave (TMG) engloba patologías que son hoy día una de las mayores causas de discapacidad y disfunción social en un individuo, donde se citan trastornos psiquiátricos con duración amplia entre los cuales cabe destacar trastornos esquizofrénicos, esquizotípicos, delirantes persistentes, delirantes inducidos, esquizoafectivos, el trastorno bipolar, obsesivo compulsivo entre otros. (Pastor, 2010), caracterizada por gran vulnerabilidad al estrés, detrimento en las destrezas y capacidades, necesidad de cuidados en aspectos básicos de familiares y de servicios sanitarios y/o sociales, promoviendo dificultad de acceder al mundo laboral y trastorno conductual grave, entre otras. (Laviana M. L., 2007)

En el tratamiento de este trastorno se emplean los psicofármacos antipsicóticos de segunda generación (SGA) como son la clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol. (Shi, 2009), cuya función es aminorar los síntomas, limitando la progresión de la enfermedad y evitando recaídas, pero debido su uso es prolongado se ha demostrado que tienen notables efectos secundarios entre los que destacan la hiperglucemia, la cetoacidosis, la diabetes, elevación de las enzimas hepáticas y el desequilibrio lipídico, alteraciones cardiovasculares y en casos más extremos pueden llegar a desencadenar lo que se conoce como síndrome metabólico (SMet).

En 2009 se llevó a cabo un metaanálisis que evidenció cambios de peso después de 10 semanas de tratamiento con una dosis estándar de antipsicóticos demostrándose que los pacientes tratados con clozapina y olanzapina tuvieron las mayores ganancias de peso con 4.45 y 4.15 kg, respectivamente, mientras que la risperidona se asoció con aumento medio de 2.10 kg y la ziprasidona tuvo un peso neutro con ganancia media de 0.04 kg. (Shi, 2009) (Möller, 2005)

La prevalencia de síndrome metabólico en la población general es alta, pero en los pacientes con TMG parece duplicarse (T. Vos, 2015), siendo más significativa en las mujeres (J M Meyer, 2005); esto se evidenció con los resultados del estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), un gran ensayo prospectivo que se diseñó para medir la eficacia de los SGA olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, y que incluyó a la perfenazina como representante de los antipsicóticos (AP) típicos evaluando a 1493 pacientes esquizofrénicos en 57 sitios de EE.UU manifestándose aumento de peso superior a 7% desde el inicio hasta el último día de observación y consecuentemente síndrome metabólico en un 51,6% de las mujeres y en un 30,6% de los hombres. (Möller, 2005).

En Suecia, Hågg y cols., realizaron un estudio con 269 pacientes esquizofrénicos crónicos utilizando los criterios de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), encontrando una prevalencia de SMet del 34,6%, siendo muy similares para hombres y mujeres. (Hågg S, 2006), mientras que, en España, se encontró una prevalencia de 36% en una muestra de 136 pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Gran Canaria utilizando los criterios de la ATP III. (Moreno, 2007)

Por otro lado, en Latinoamérica, un estudio realizado con pacientes ingresados en el Hospital Gobernador Israel Pinheiro de Brazil encontró prevalencias de 29,4% en una muestra de 170 pacientes

ingresados, siendo mayor en mujeres (43,6%) que en hombres (20,8%) utilizando también los criterios de la ATP III. (Teixeira & Rocha, 2007), es por tal razón que en 2003, la FDA planteo que todos los agentes antipsicóticos de segunda generación incluyeran etiquetas de advertencia sobre el aumento de los riesgos de diabetes mellitus e hiperglucemia grave; ya que consideraron preocupantes estas alteraciones siendo factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. (Morrato, 2010) (Asociación Estadounidense de Diabetes, 2004)

La fisiopatología de las alteraciones inducidas por los SGA no se ha dilucidado por completo, pero el aumento de la ingesta de alimentos, el aumento de peso, la hiperglucemia, la acumulación de lípidos en las células adiposas y el hígado son características de este problema.

Schooler en el 2015 realizo un análisis retrospectivo con pacientes con esquizofrenia que tuvo una duración de 6 años, la mayor ganancia de peso ajustada se observó a las 15 semanas de tratamiento en los pacientes tratados con risperidona y a las 24 semanas en los tratados con clozapina. (Schooler, 2016)

Por tal razón se han desarrollado varias pautas de consenso de expertos que exigen el control rutinario del peso, los lípidos y la glucosa, como las de la Conferencia Mount Sinai sobre control médico, y la Conferencia de desarrollo de consenso sobre antipsicóticos de la Asociación Estadounidense de Diabetes. (Asociación Estadounidense de Diabetes, 2004), pero a pesar de ello los pacientes con enfermedades mentales a menudo no reciben un reconocimiento, adecuados de sus condiciones de salud física.

Otro biomarcador que se ve afectado por los psicofármacos es el ácido retinoico (RA) todo trans metabolito activo de la vitamina A (retinol) que interviene en las funciones fisiológicas necesarias para el crecimiento y el desarrollo, ejerce su amplia gama de efectos biológicos en gran parte mediante el control de la expresión génica, sintetizado intracelular y principalmente a partir del retinaldehído, que a su vez se puede producir a partir del retinol o de los carotenoides provitamina A, como el β -caroteno.

Los datos obtenidos sobre la implicación del ácido retinoico en la enfermedad metabólica son sólidos y determina que se requiere una señalización normal de este para prevención de esta, siendo de interés en el desarrollo de la obesidad y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la obesidad, como son la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática y la esteatohepatitis, y la enfermedad cardiovascular.

El ácido retinoico, es la forma transcripcionalmente activa de la vitamina A, una serie de proteínas involucradas en el metabolismo de la vitamina A, como la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) y el aldehído deshidrogenasa 1A1 (ALDH1A1) o retinaldehído deshidrogenasa 1 (RALDH1), también se han identificado como asociados con enfermedades metabólicas.

Algunos factores que también se evidencia se relacionan con el desarrollo de SMet inducido por SAG son la etnia, la edad avanzada y el sexo femenino, cabe resaltar que la adiponectina, una de las adipocitocinas más importantes, muestra dimorfismo sexual, lo que puede explicar por qué el riesgo de alteraciones cardiometabólicas inducidas por SGA en mujeres es mayor que en los hombres.

Es por lo cual se **Evaluarán los efectos del tratamiento del trastorno mental grave en los niveles de retinol y RBP4 en suero de pacientes del Complejo Socio Asistencial Dr. Esquerdo**, con la finalidad de establecer un sistema de seguimiento oportuno que promuevan una mejor calidad de vida a pacientes que requieren de estos fármacos.

1.1 Trastorno mental grave

1.1.1 Conceptualizaciones

Goldman define el TMG como aquellos trastornos psiquiátricos graves que conllevan un grado de deterioro en aspectos fundamentales para el desenvolvimiento laboral, social y personal, mantenido en el tiempo y que se acompaña de un cierto nivel de minusvalía lo que entorpece la integración en el ambiente de forma sistematizada e íntegra. (Espinosa-López, 2017)

La definición más aceptada y consensuada internacionalmente proviene del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos que define el TMG como aquellos trastornos psiquiátricos graves que cursan con alteraciones mentales de duración prolongada, que conllevan un grado variable de discapacidad y de disfunción social que necesitan ser atendidas mediante diversos recursos sociosanitarios de la red de atención psiquiátrica y social.

1.1.2 Incidencia, tipos de trastorno mental grave y su diagnóstico

Según los datos extraídos por la OMS en el 2001 las enfermedades mentales suponen el 40% de las enfermedades crónicas. (OMS, 2007). Las cifras de prevalencia de TMG encontradas en el estudio sobre Londres y Verona arrojan una prevalencia de 2,55 y 1.34 por 1000 habitantes respectivamente con los criterios del National Institute Of Mental Health (NIMH). (Ruggeri, Leese, Thornicroft, & Giulia Bisoffi and Michele Tansella, 2000). En España las cifras también ilustran la importancia de esta realidad asistencial ya que se estima que el 1% de la población desarrollará alguna forma de esquizofrenia a lo largo de su vida. (Psiquiatría., 2007)

El CIE-11 incluye entre estos trastornos las siguientes patologías:

- **Trastornos esquizofrénicos**

Los cuales se caracterizan por trastornos en múltiples modalidades mentales, incluido el pensamiento, la percepción, la experiencia personal, la cognición, la volición o voluntad, el afecto y el comportamiento, pueden presentarse alteraciones psicomotoras, incluida la catatonía. Se consideran síntomas centrales las ideas delirantes persistentes, las alucinaciones persistentes, los trastornos del pensamiento y las experiencias de influencia, pasividad o control.

- **Trastornos esquizotípicos**

Se identifica un patrón duradero de excentricidades en el comportamiento, la apariencia y el habla, acompañado de distorsiones cognitivas y perceptivas, creencias inusuales y malestar y a menudo una mínima capacidad para las relaciones interpersonales.

- **Trastorno delirante persistente**

Los pacientes con este trastorno manifiestan delirio o un conjunto de delirios relacionados, que por lo general persisten durante al menos tres meses o por mucho más tiempo, en ausencia de un episodio depresivo, maníaco o mixto, los cuales varían en contenido entre individuos, manteniéndose típicamente estables dentro de los individuos, aunque pueden evolucionar con el tiempo, aparte de las acciones y actitudes directamente relacionadas con el delirio o el sistema delirante, el afecto, el habla y el comportamiento normalmente no se ven afectados.

- **Trastorno esquizoafectivo**

Caracterizados por un trastorno episódico en el que los requisitos de diagnóstico de la esquizofrenia y un episodio depresivo maníaco, mixto o moderado o grave se cumplen dentro del mismo episodio de enfermedad, ya sea de forma simultánea o con unos días de diferencia.

- **Trastornos bipolares**

Son trastornos episódicos del estado de ánimo definidos por la presencia de episodios o síntomas maníacos, mixtos o hipomaníacos, los cuales generalmente se alternan a lo largo del curso de estos trastornos con episodios deprimidos o ciclos de síntomas depresivos.

- **Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos**

Este se diagnostica cuando se cumplen los requisitos de definición de un episodio depresivo, no hay antecedentes de episodios depresivos previos, el episodio es de gravedad moderada y hay delirios o alucinaciones durante el episodio.

El individuo manifiesta una dificultad considerable para funcionar en múltiples dominios ya sea personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otros dominios importantes.

- **Trastorno depresivo recurrente**

El individuo manifiesta antecedentes de al menos dos episodios depresivos separados por un mínimo de varios meses sin perturbación significativa del estado de ánimo, donde el episodio depresivo se caracteriza por un período de estado de ánimo deprimido o disminución del interés en las actividades que ocurre la mayor parte del día, casi todos los días durante un período durante al menos dos semanas, acompañado de otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

1.1.3 Tratamiento del trastorno mental grave

El tratamiento farmacológico del TMG está basado en el uso de psicofármacos, medicamentos que actúan sobre el cerebro con efectos psicológicos y que se utilizan para el tratamiento de distintas crisis de salud mental, ya sean agudos o crónicos.

Los psicofármacos pueden clasificarse como psicofármacos estimulantes aquellos derivados anfetamínicos que se utilizan en el tratamiento de algunos síndromes, como hiperactividad y otras enfermedades poco frecuentes o depresores como los hipnosedantes, anestésicos, entre otros.

Existe gran número de fármacos psicoactivos de elevada eficacia y uso extendido entre los psiquiatras y otros médicos, su clasificación suele hacerse en función del trastorno para el que habitualmente se prescriben, entre los cuales cabe mencionar:

- Antidepresivos: empleados para tratar la depresión, los más utilizados son:

-Inhibidores selectivos de la transporte de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopram

-Inhibidores del transporte de serotonina y norepinefrina (IRSN), como venlafaxina, duloxetina o desvenlafaxina.

-Inhibidores de la transporte de norepinefrina y dopamina, como bupropión

-Los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina y nortriptilina ya casi no se utilizan para tratar la depresión debido de sus efectos secundarios. No obstante, estos fármacos pueden utilizarse si la persona afectada también sufre un trastorno que le causa dolor crónico y que afecta a sus actividades y a su trabajo, ya que pueden ayudar a calmar ciertos tipos de dolor.

-Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden ser útiles pero rara vez se usan, excepto cuando otros antidepresivos no han dado resultado.

Entre los fármacos antipsicóticos más nuevos se encuentran aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, aquellas personas que no responden a otros antipsicóticos se utiliza cada vez más la clozapina..

- ✓ Los estabilizadores del humor, como litio, carbamazepina, valproato, lamotrigina y topiramato se utilizan en el tratamiento del trastorno bipolar. Igualmente, pueden utilizar varios fármacos antipsicóticos para tratar el trastorno bipolar, tales como el aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona.

El tratamiento del TMG se enmarca en un amplio espectro en donde no solo se incluye el uso de psicofármacos sino también otros aspectos encaminados a buscar una mejor calidad de vida de los pacientes entre los cuales se resaltan: rehabilitación psicosocial, psicoterapia, apoyo a la familia

La meta es hacer comprender y ayudar al paciente a ser consciente de su enfermedad, de cómo debe convivir con ella y cómo enfrentarse a las eventuales crisis que puede tener, cómo aliviar la angustia que en su interior se despierta y, en definitiva, cómo utilizar los recursos psicológicos propios y los ajenos teniendo en cuenta la familia, amigos, compañeros para lograr el mayor grado posible de autonomía y de integración social.

1.2 Psicofármacos

1.2.1 Generalidades

Podríamos definir a los psicofármacos como compuestos que ejerciendo su acción a nivel del sistema nervioso central son capaces de producir cambios en las funciones mentales superiores y en la conducta o como drogas cuyo uso se centra en el tratamiento de los trastornos mentales.

El hallazgo de estos fármacos fue de carácter accidental, ya que en los años 1950 mediante observaciones no planificadas se identificaron moléculas que ejercían efecto antidepressivo como la Imipramina o la Iproniazida; efectos antimaniaco con el uso de las sales de litio o antipsicótico al usar la clorpromazina, con lo cual surge el interés de identificar sus mecanismos de acción posteriormente al observar sus efectos terapéuticos, es así entonces como los psicofármacos se convirtieron en herramientas para plantear supuestos sobre la etiopatogenia de los trastornos mentales.

1.3 Clasificación de los psicofármacos

1.3.1 Antipsicóticos o Neurolépticos

Los antipsicóticos son un tipo de drogas psicotrópicas que alivian síntomas psicóticos y reducen las probabilidades de recaída, fueron descubiertos alrededor de los años 50, aparece en 1952 las fenotiazinas en el tratamiento de las psicosis graves, como la esquizofrenia o el síndrome maniaco-depresivo, hecho que revolucionó el campo de la terapéutica e inauguró la era de la psicofarmacología, poco después los investigadores Deniker y Delay observaron que la clorpromazina tenía efectos sedantes por lo cual se inició su comercialización en Estados Unidos en el año 1954.

Más tarde se descubrieron otros fármacos con los mismos efectos terapéuticos surgiendo lo que hoy día se conoce como antipsicóticos de primera generación entre ellos la flufenazina, el haloperidol, la tioridazina y la perfenazina. (Lieberman, Stroup & Perkins, 2006).

1.4 Tipos de antipsicóticos

1.4.1 Antipsicóticos clásicos o de primera generación

Fueron los primeros fármacos antipsicóticos descubiertos siendo así usados el tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos, en este grupo se incluyen algunos bien conocidos como el haloperidol, la clorpromazina o la levomepromazina, la pimozida, el zuclopentixol o la flufenazina.

Se pueden administrar tanto de forma directa como en presentación depot, donde se inyecta dentro del músculo la sustancia en forma cristalizada de manera que se va liberando lentamente a través del tiempo., el problema con los antipsicóticos típicos es que son inespecíficos, debido a que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos no solo se produce en la vía mesolímbica, sino que altera otras vías que dependen también de la dopamina, afectando también a la vía mesocortical.

1.4.2 Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

Surgen por la necesidad de reducir los efectos secundarios y obtener mejores resultados sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. los principales fármacos que entran dentro de esta categoría son la clozapina, la olanzapina, la risperidona, la sulpirida, la quetiapina y la ziprasidona, se diferencian de los típicos porque provoca mejora tanto en síntomas positivos como negativos y generan menos efectos adversos.

Por otro lado, tiene menor propensión a producir síntomas extrapiramidales (SEP), no producir, en general, un aumento en la secreción de prolactina, y un mejor control de los síntomas negativos de la esquizofrenia, sin embargo, su uso se ha asociado con reacciones adversas metabólicas como hiperglucemia y aumento de peso, que limitan su uso.

La clozapina es el fármaco que dio origen a este grupo de nuevos antipsicóticos, su uso es exclusivamente en pacientes que no respondan o no toleren otros antipsicóticos.

La Risperidona es el único antipsicótico autorizado para las alteraciones del comportamiento asociadas a la demencia y en dosis altas hay evidencias de que el riesgo de efectos extrapiramidales es menor que con otros antipsicóticos atípicos.

1.4.3 Indicación

Estos fármacos son utilizados para disminuir o eliminar los síntomas de la psicosis, siendo eficaces en el tratamiento de conducta agresiva, el pensamiento desorganizado, las ideas delirantes y las alucinaciones, principalmente su prescripción es para el tratamiento de la esquizofrenia, demostrando su eficacia tanto para síntomas con origen en un trastorno esquizofrénico, manía o demencia, así como también aquellos resultantes por el consumo de sustancias, como las anfetaminas.

Los fármacos antipsicóticos producen importantes efectos secundarios entre ellos: somnolencia, rigidez muscular, temblores, aumento de peso, inquietud, etc., sin embargo estos son menos en los antipsicóticos de segunda generación que los de primera generación, siendo el riesgo de discinesia tardía, rigidez muscular y temblores significativamente menor con estos que con los antipsicóticos convencionales, pese a esto se ha evidenciado también que algunos de ellos producen un aumento significativo del peso.

También se les atribuye un aumentan el riesgo de síndrome metabólico, debido a que favorecen la acumulación de grasa en el abdomen, concentraciones sanguíneas altas de triglicéridos, niveles bajos de colesterol de alta densidad, alteraciones de la tensión arterial, así como también un incremento resistencia a la insulina, lo que acrecienta el riesgo de diabetes de tipo 2.

1.4.4 Mecanismo de acción principal

Al estudiar las causas que desarrollan los síntomas psicóticos se pudo constatar que son consecuencia de un incremento en la actividad de las células sensibles al neurotransmisor dopamina, con el uso fármacos antipsicóticos se bloquean los receptores de dopamina, y se disminuye así la comunicación entre los grupos de células.

1.5 Litio como antipsicótico

El primer uso del litio con fines terapéuticos empezó a mediados del siglo XIX para el tratamiento de la gota, también se utilizó por un lapso breve como sustituto del cloruro de sodio en los pacientes hipertensos durante el decenio de 1940, pero debido a su alto efecto tóxico se prohíbe su uso sin supervisión.

Es por los años 1949 cuando Cade descubrió que el litio era un tratamiento eficaz para el trastorno bipolar, lo que suscitó una serie de estudios con grupo testigo que confirmaron su eficacia como monoterapia para la fase maniaca del trastorno bipolar.

A pesar de un arduo trabajo de investigación la base bioquímica del litio en los tratamientos estabilizadores de estado de ánimo, no está del todo dilucidado, pero se ha logrado determinar que inhibe en forma directa dos vías de transducción de señales, por un lado, elimina las señales de inositol por colapso intracelular de éste y por el otro inhibe la cinasa-3 de la sintasa de glucógeno (GSK-3), que es una proteína cinasa multifuncional.

El litio se diferencia de los fármacos antipsicóticos antidepresivos que ejercen varias acciones sobre el sistema nervioso central autónomo, porque a concentración terapéutica este carece de efectos de bloqueo autónomo y activadores o sedantes, evidenciándose que su uso profiláctico pueda prevenir tanto la manía como la depresión. Cabe resaltar que por sí solo el litio tiene poco éxito en el tratamiento de la esquizofrenia, pero su combinación con los antipsicóticos puede ser de utilidad en pacientes resistentes al tratamiento.

1.6 Anticonvulsivantes

Los anticonvulsivantes son fármacos usadas para combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones, se ha descrito que también poseen la cualidad de calmar el ardor, el dolor punzante o cortante a menudo causado por el daño nervioso.

1.6.1 Clasificación

- Primera Generación: fenitoína o difenilhidantoína, Fenobarbital
- Segunda Generación: Acido valproico, Carbamazepina, Clonazepam
- Tercera Generación: Gabapentina, Lamotrigina, Vigabatrina

1.6.2 Mecanismo de Acción

- Inhibición de los canales de sodio:

En este grupo se incluyen el Valproato, fenitoína y la carbamazepina los cuales se unen a la forma inactiva de los canales de sodio, se unen al canal dependiente de voltaje y lo cierra.

- Inhibición de los canales de calcio:

Como es sabido el calcio interviene en la liberación de neurotransmisores y permite la despolarización continua de la membrana y los cambios en la descarga paroxística, el valproato y la etosuximida inhiben estos canales de calcio mediante la reducción de la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores.

- Aumentar la inhibición GABAérgica

Se puede realizar a través de distintos mecanismos entre los que cabe destacar el aumento de la síntesis, promoviendo la liberación, facilitando la acción sobre el receptor, impidiendo el transporte e inhibiendo su degradación.

- Inhibición de la excitación glutamatérgica:

La excitación mediada por el ácido glutámico puede inhibirse con fármacos como la lamotrigina, ya sea limitando su liberación, bloqueando el efecto sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); este receptor tiene el trabajo de amplificar la respuesta al repolarizar neuronas que estaban despolarizadas.

1.7 Antidepresivos

1.7.1 Generalidades

La historia de los antidepresivos se inicia en 1957, la iproniazida es el primer fármaco antidepresivo de la serie de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), y la Imipramina se considera el antidepresivo tricíclico patrón, con el uso de estos fármacos se evidenció que el humor de los pacientes depresivos mejoraba. Posteriormente en el 1960 se descubre la amitriptilina, la clorimipramina y un año después la trimipramina, los cuales iniciaron el grupo de los antidepresivos tricíclicos sedativos.

Es por el año 1964 cuando Glowinski y Axelrod, evidencian que la Imipramina y otros antidepresivos tricíclicos tenían la propiedad de inhibir la transporte presináptica de la noradrenalina, mientras que un año más tarde, Joseph J. Schildkraut desarrolla la hipótesis catecolamínica de los trastornos afectivos, que resaltaba el papel de la noradrenalina en la aparición de los cuadros depresivos.

Años más tarde en la década de los setenta surgen los antidepresivos de segunda generación los cuales eran más eficaces que los anteriores, debido a su menor acción anticolinérgica, a estos se unieron los antidepresivos atípicos (trazodona, nomifensin, alprazolam), y en su conjunto se denominan antidepresivos heterocíclicos.

Con la finalidad de desarrollar antidepresivos más seguros, resultan los inhibidores selectivos de la transporte de serotonina como el ISRS; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, y sertralina los cuales han representado un avance significativo y más recientemente han surgido una serie de antidepresivos que ha mejorado los perfiles de efectos secundarios, con mayor especificidad sobre los distintos sistemas neurotransmisores.

1.7.2 Indicación

La mayoría de los fármacos antidepresivos no tienen efectos sobre el estado de ánimo de pacientes sanos, no tienen efectos euforizantes y no desencadenan adicción.

Muchos antidepresivos han demostrado su eficacia en el trastorno de las crisis de angustia, la ansiedad generalizada, la fobia social y el síndrome de estrés postraumático, mientras que otros han venido a ser eficaces en el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) y trastornos de la personalidad, entre los cuales se enumeran los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la clomipramina, siendo las dosis de ISRS necesarias en este caso más altas que las que se administran para el tratamiento de la depresión.

La amitriptilina, clomipramina o trimipramina se utilizan asiduamente en el tratamiento de distintas formas de dolor crónico, ya sean de carácter neurogénico o no y se suelen utilizar tanto de forma particular como en combinación con otros analgésicos, incluidos los opiáceos y han resultado de gran

utilidad en aquellas situaciones en donde el dolor forma parte de la somatización de la depresión, mientras que la fluoxetina se ha usado con éxito en la profilaxis de la migraña.

1.7.3 Mecanismo de acción principal

En la actualidad existen más de 20 antidepresivos en uso clínico que, a pesar de presentar diferencias en su mecanismo inicial de acción, todos comparten mecanismos intracelulares, que explican sus propiedades terapéuticas.

Se plantea que el accionar principal de todos los antidepresivos consiste en modificar la actividad monoaminérgica en los receptores postsinápticos de neuronas localizadas en zonas del cerebro como el núcleo accumbens, el hipocampo, la amígdala, y la corteza media prefrontal, las cuales que interviene en el control emocional.

Partiendo este mecanismo inicial de acción se producen efectos a largo plazo, que en verdad serían responsables del efecto terapéutico. Esto se evidencia por el hecho de que todos los antidepresivos disponibles tienen un periodo de latencia de 2 a 3 semanas para producir su efecto.

Entre los efectos inmediatos, que dependen de forma directa de los efectos iniciales a nivel de las monoaminas, se describe la activación de segundos mensajeros en la vía del Adenosín monofosfato cíclico (AMPC), lo cual conduce al aumento de la actividad de la proteinkinasa A (PKA), quien fosforila la proteína CREB, que a su vez traslocada al núcleo induce la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro.⁸

Esta neurotrofina posee varias acciones sobre la plasticidad sináptica ya que facilita la neurogénesis en áreas del cerebro en las que persisten células indiferenciadas con capacidad de transformarse en neuronas maduras, estimula la sinaptogénesis, así como también la formación de espinas dendríticas.

1.7.4 Clasificación

Los antidepresivos se clasifican en dos grandes grupos de fármacos:

- Antidepresivos heterocíclicos (ATC).

Fueron los primeros en aparecer tiene una elevada eficacia, pero debido a los efectos secundarios que producen se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentándolas en función de la tolerancia del paciente y del efecto antidepresivo, hasta conseguir la dosis que equilibre la mayor eficacia posible con los menores efectos secundarios suelen utilizarse en casos graves de depresión y por su carácter sedante se indica también en las depresiones con elevado nivel de ansiedad, entre estos se encuentran la imipramina, clomipramina, trimipramina y la desipramina.

- Inhibidores selectivos de la transporte de serotonina y/o noradrenalina

Surgieron hace solo 10 años y su mecanismo de acción es más selectivo, lo cual hace que sus efectos secundarios sean mejor tolerados que los fármacos heterocíclicos, lo cual permite iniciar el tratamiento con dosis usualmente efectivas, disminuyendo de este modo el tiempo de inicio de la acción antidepresiva, entre estos se encuentran:

- Inhibidores selectivos de la transporte de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y citalopram.
- Inhibidores selectivos de la transporte de noradrenalina: reboxetina.
- Inhibidores específicos de la transporte de noradrenalina y serotonina: venlafaxina.

1.8 Ansiolíticos

1.8.1 Generalidades

Son fármacos con distinta estructura y naturaleza, que en principio fueron llamados tranquilizantes menores y tienen como función reducir la angustia y la ansiedad de los pacientes. La historia de los ansiolíticos comienza en 1902 con la aparición del Barbital o Veronal, el cual forma parte de la familia de los barbitúricos y fue considerado por varios años como un medicamento de primera elección para tratar los trastornos de ansiedad.

Los barbitúricos que se han usado durante décadas tienen como precursor al ácido barbitúrico descubierto por el premio Nobel de Química alemán Von Baeyer en el año 1864 y según los datos debe su nombre al supuesto de que la celebración del descubrimiento se realizó en una taberna el día de Santa Bárbara.

En 1904 fue sintetizado otro compuesto derivado del ácido barbitúrico llamado el fenobarbital por Emil Fischer el cual se comercializó en 1912 con el nombre de Luminal, que la aparición de las benzodiazepinas se usó como sedante, este fármaco se cree que fue empleado en la Alemania nazi para exterminar a los niños que nacían con malformaciones en la década de 1935 a 1945.

Para mediados del siglo XX se comenzó a utilizar la reserpina para tratar la ansiedad, más tarde en el 1950 fue sintetizado el Meprobamato por el farmacólogo checo Frank A. Berger, tiene acción ansiolítica, anticonvulsivante y miorrelajante y en 1955 fue aprobado por la FDA americana y comercializado con los nombres de Miltown y Ecuamil.

Pocos años después en 1960 se comercializa la primera benzodiazepina, el clordiazepóxido, con el nombre de Librium, sintetizado por el Leo Henryck Sternbach, químico polaco de la universidad de Cracovia, siendo este mismo investigador quien pocos años más tarde, descubre el diazepam, que fue comercializado en 1963 por los laboratorios Roche, con el nombre de Valium y convirtió en la droga más recetada en toda la historia.

1.8.2 Indicación

Los fármacos ansiolíticos más utilizados en la actualidad son las benzodiazepinas se emplean a corto plazo como fármacos de primera elección cuando se necesita una disminución rápida de la ansiedad del paciente o se requiere una acción depresora del sistema nervioso central.

Las benzodiazepinas en general pueden tener varias acciones entre ellas: ansiolítica, hipnótica, miorrelajante y anticonvulsivante.

El alprazolam se ha convertido en una de las benzodiazepinas más prescritas por una combinación de propiedades farmacocinéticas que se consideran favorables como es su rápida absorción, vida media

plasmática en torno a 12 h por lo cual no se acumula y carencia de metabolitos hepáticos, otra benzodiacepina es el Lorazepam que en forma sublingual tiene un efecto más rápido.

1.8.3 Mecanismo de acción

Las benzodiacepinas actúan de manera selectiva sobre subtipos específicos de receptores de tipo A del ácido gamma aminobutírico, que interviene en la transmisión sináptica inhibitoria rápida de todo el sistema nervioso central.

La actividad farmacológica de los receptores benzodiacepínicos varía de acuerdo con la subunidad α expresada, así las benzodiacepinas amplían la respuesta al ácido gamma-aminobutírico (GABA), promoviendo la apertura de los canales de cloro activados por éste, lo cual conlleva a la hiperpolarización de la neurona, la cual se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores, por lo que se produce un estado de inhibición neuronal.

1.9 Antiparkinsonianos

1.9.1 Generalidades

Uno de los trastornos del movimiento más común inducidos por fármacos que actúan sobre los receptores de Dopamina es el parkinsonismo, un cuadro clínico que se asemeja a la enfermedad de Parkinson.

La diferencia entre ambos casos radica en el hecho de que la enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica neurodegenerativa, que empeora con el paso del tiempo, mientras que, el parkinsonismo es un síndrome clínico inducido por medicamentos y los síntomas son reversibles con la retirada del fármaco que lo originó.

El temblor no es tan frecuente como en la enfermedad de Parkinson, pero si es frecuente encontrar agarrotamiento muscular, rigidez en rueda dentada, movimientos enlentecidos, fatiga muscular y rostro inexpresivo.

Los fármacos que pueden producir parkinsonismo con mayor frecuencia son: SGA como: el Haloperidol, Pimozide, Clorpromazina, Levomepromazina; los antipsicóticos de segunda generación entre ellos: la Risperidona, Paliperidona, Amisulpiride, Ziprasidona, Aripiprazol y Olanzapina; los depletores de dopamina como: la Reserpina y Tetrabenazina

Cuando se evidencia que un paciente bajo el uso de antipsicóticos desarrolla un síndrome de Parkinson la clave de inicio es disminuir la dosis de estos, o bien un cambio de antipsicótico por uno de los dos que menor riesgo de parkinsonismo tiene la Quetiapina o Clozapina. Cuando no es posible suspender, reducir o sustituir el antipsicótico, entonces es preciso usar fármacos específicos para el parkinsonismo como los anticolinérgicos Trihexifenidilo o Biperideno.

1.9.2 Mecanismo de acción

Actúan disminuyendo la actividad colinérgica anormalmente exaltada en las neuronas de la vía nigroestriada del encéfalo, que acompaña a la depleción dopaminérgica, también actúan sobre la actividad dopaminérgica mediante el bloqueo del transporte de dopamina, permitiendo que la dopamina liberada permanezca más tiempo en la sinapsis.

1.10 Psicofármacos Y Síndrome Metabólico

1.10.1 Síndrome metabólico

Se conoce como síndrome metabólico (SMet) a un grupo de factores de riesgo cardiometabólico que están asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), así como diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Una persona tiene SMet cuando presenta:

Obesidad central, siendo la circunferencia de cintura > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres, acompañado esto de 2 de los siguientes factores:

-Hipertrigliceridemia: triglicéridos (TG) > 150 mg/dl, o tratamiento específico para esta alteración lipídica).

-Reducción de lipoproteína de alta densidad o colesterol HDL por sus siglas en inglés (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico para esta alteración lipídica).

-Aumento de la glucemia en ayunas (> 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2).

-Aumento de la presión arterial ($> 130/ > 85$ mm Hg o tratamiento de una hipertensión previamente diagnosticada).

1.11 Implicación de los psicofármacos en el Síndrome metabólico.

Los pacientes con enfermedad mental grave tienen un substancial aumento del riesgo de muerte comparado con la población general. En Estados Unidos, se ha calculado que la media de años potencialmente perdidos en pacientes con enfermedad mental va de 25 a 30, comparada con la población general, siendo la principal causa de muerte fue la enfermedad coronaria, y aunque la tasa de muerte es similar a la tasa en la población general, esta ocurría a edades más tempranas.

Los pacientes con enfermedades mentales graves tienen una expectativa de vida 20% menor que la población general debido, principalmente, a enfermedad cardiovascular, el sobrepeso, la obesidad, las dislipemias, la diabetes, la hipertensión, la nutrición deficiente y el sedentarismo.

Los tratamientos con psicofármacos, particularmente los antipsicóticos de segunda generación (SGA) también se asocian con efectos adversos metabólicos, la prevalencia de SMet en la población general es alta, pero en los pacientes con TMG parece duplicarse.

En un análisis de datos obtenidos de 602 pacientes distribuidos aleatoriamente en un tratamiento de 26 semanas con olanzapina, placebo o aripiprazol, se calculó la incidencia de SMet asociada con cada tratamiento y se encontraron diferencias significativas, con una incidencia cercana al 20% en el grupo con olanzapina, 13% en el grupo que recibió placebo y 8% en el que recibió aripiprazol, estudios a corto plazo, muestran que la ziprasidona se asoció menos frecuentemente con la aparición de síndrome metabólico que la olanzapina.

Cabe resaltar que no todas las modificaciones metabólicas provocadas por los SGA generación resultan del aumento de la adiposidad, ya que se ha evidenciado que algunos pacientes que toman

SGA experimentan la aparición de DMT2 aun sin presentar cambios en el peso corporal, mientras que estudios experimentales muestran resistencia insulínica asociada con la medicación independientemente de la adiposidad.

Algunos investigadores plantean la existencia de un receptor X todavía desconocido que podría estar involucrado en la rápida producción de resistencia insulínica y que conlleva a un aumento rápido de los triglicéridos plasmáticos en ayunas en aquellos pacientes que perciben un aumento del riesgo cardiometabólico con ciertos SGA.

1.12 Fisiopatología del SMet secundario a psicofármacos.

Stahl & Meyer afirman que aún no se conocen con claridad los mecanismos por los cuales algunos de los SGA pueden producir SMet, estos autores resumen la fisiopatología como una cadena de acontecimientos que terminan produciendo una situación de riesgo cardiovascular, determinada por los siguientes mecanismos: El aumento de peso, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

El aumento del apetito esta mediado por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre en el hipotálamo y por el bloqueo serotoninérgico 5-HT2C, lo cual revela la tendencia a la obesidad por los SGA.

Se ha determinado que no todos los antipsicóticos bloquean los mismos receptores ni tampoco en igual medida, por lo que aquellos que ocasionan un mayor aumento de peso son los que producen mayor antagonismo en estos receptores.

La mayoría de los investigadores dan un lugar prioritario a la insulino resistencia (RI) frente a la obesidad como mediador principal en la patogénesis del síndrome metabólico. La RI que acompaña a la obesidad parece deberse a la producción por el adipocito de cierto número de productos biológicos como la leptina, ácidos grasos libres, adiponectina y otras sustancias que modulan entre otras cosas la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, de tal manera que un aumento en la producción de estas sustancias demanda un aumento en la secreción de esta hormona.

Actualmente existe evidencia que sugiere que el uso crónico de algunos SGA incrementa los niveles de leptina como producto de la obesidad produciendo un aumento de peso, sin embargo, Hagg y cols., describieron hallazgos donde los niveles de leptina estaban aumentados independientemente del peso en pacientes tratados con clozapina.

Los productos sintetizados por el adipocito conllevan a hiperinsulinemia, lo cual produce una menor sensibilidad de sus receptores en los órganos diana y la disminución de la utilización de glucosa en esas células, de manera que se demandan concentraciones de insulina superiores a lo normal para provocar una respuesta cuantitativamente apropiada. La disminución de la utilización de glucosa produce un aumento de su concentración en sangre que resulta en más secreción de insulina.

Hipertrigliceridemia

Es resultado de la inhibición de las lipasas dependientes de insulina en las células grasas, donde la falta de función de la insulina en los adipocitos produce elevados niveles de lipólisis y la liberación de un exceso de ácidos grasos del tejido adiposo que en el hígado son transformados en triglicéridos, lo cual predispone al depósito de estos en otros tejidos de la economía.

Esta creciente acumulación de ácidos grasos e hiperglucemia podría ocasionar un fenómeno de toxicidad en la célula beta conocido como glucolipotoxicidad que también son determinantes en el agotamiento de la capacidad secretora de la célula beta.

✓ Disminución de los niveles de HDL

La elevada presencia de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, causa la transferencia de triglicéridos a lipoproteínas de alta densidad (HDL) a expensas del colesterol-HDL. Una vez pasan a través del hígado, donde los triglicéridos son divididos por procesos enzimáticos, las restantes partículas de HDL son más pequeñas de lo normal y más fácilmente aclaradas por el riñón, originando los bajos niveles de HDL observados en los estados de RI.

✓ Hipótesis de un receptor "X"

Según Stahl, Mignon y Meyer, hay evidencia que antipsicóticos como la clozapina y la olanzapina, elevan los niveles de triglicéridos e incrementan la RI de una forma que no puede ser expuesta por la inhibición de las lipasas dependientes de insulina, ya que se ha observado un rápido acrecentamiento de los triglicéridos al iniciar el tratamiento y un rápido descenso al suspenderlo, pero debido a la falta de una explicación fisiopatológica, se presume la presencia de un "receptor X" todavía no identificado en el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético y posiblemente en el cerebro, que puede ser bloqueado por el AP2G, lo cual explica porque estos fármacos elevan rápidamente los niveles de triglicéridos y su consecuente disminución tras la discontinuación.

1.13 Sistema retinoide

1.13.1 Generalidades

La primera vitamina que se descubrió fue la Vitamina A, en 1913, Davis y Mc Collum y, casi al mismo tiempo Osborn y Mendel, observaron que una sustancia implícita en la mantequilla y en la yema de huevo era indispensable para el crecimiento y desarrollo normal de las ratas; más tarde por los años veinte, se dan los primeros avances sobre la importancia de su papel biológico.

En 1930, Moore demostró la conversión del β caroteno en vitamina A en las ratas y se estableció entonces el papel de ciertos carotenoides como provitaminas A, también Steenbock y Coward manifestaron que el β -caroteno, componente normal de las plantas, puede sustituir en la dieta a la vitamina A.

En 1931, Karrer propuso las fórmulas estructurales de ambos compuestos y es en 1937 cuando se aísla por primera vez la vitamina A en su forma cristalina, sin embargo, en 1935, Wald demostró la

importancia de otro derivado de la vitamina A, el retineno en el ciclo visual. Más tarde, en 1944, Morton y Goodwin identificaron esa sustancia como retinal o vitamina A aldehído.

Posteriormente fue Isler quien en el 1947 sintetizó esta vitamina en forma pura cristalina, mientras que el β caroteno fue sintetizado por primera vez en 1950.

La síntesis del ácido 13-cis-retinoico fue reportada en 1955, menos de 10 años después de que el ácido trans-retinoico hubiera sido sintetizado y se demostrara su importancia para el crecimiento. En 1967 Zile, Emerick y De Luca identificaron el ácido 13-cisretinoico en extractos de tejido de ratas y demostraron que era tan eficaz como el ácido retinoico para promover el crecimiento en ratas con deficiencia de vitamina A.

El nombre de este conjunto de moléculas se dio a conocer a finales de la década de 1970, por Sporn, el cual acuñó el término retinoide siendo este una denominación genérica que abarca tanto moléculas de origen natural, así como también agregados sintéticos con efectos biológicos específicos análogos a los de la vitamina A, los cuales son capaces de regular la actividad de los receptores retinoides.

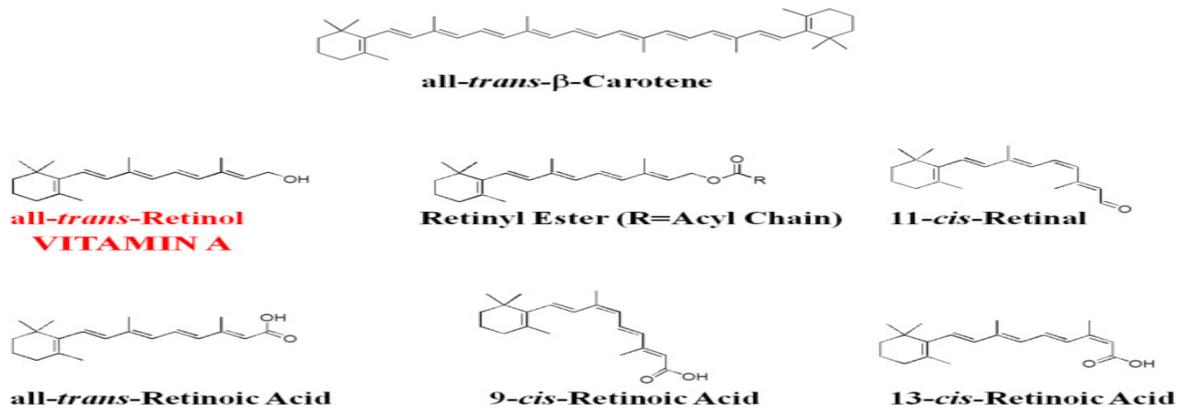
El ácido retinoico (AR) es un derivado del retinol (vitamina A) como producto metabólico del cual existen en diferentes formas isoméricas que incluyen all - trans -RA; 9 - cis -RA y 13- cis - RA; sin embargo, all - trans - RA es el ligando principal durante el desarrollo, siendo esencial para el desarrollo de muchos órganos, incluidos el cerebro posterior, la médula espinal, las yemas de las extremidades anteriores, el esqueleto, el corazón, ojo, páncreas, pulmón y tracto genitourinario.

El sistema retinoide está formado, por una gran variedad de compuestos, así como por enzimas, transportadores y receptores nucleares, siendo el más importantes es el ácido todo-trans retinoico, cuya función principal, es la unión a receptores nucleares específicos así modular funciones vitales del organismo tales como la fertilidad, el desarrollo, la visión y el metabolismo.

Los mamíferos no pueden sintetizar el retinol por sí mismos, por lo que dependen de la dieta para adquirir cantidades suficientes de este micronutriente. Las fuentes dietéticas de retinoides son los carotenos, presentes en los vegetales son una fuente rica en retinoides, son: las patatas, las zanahorias y los vegetales de hojas verdes oscuras como espinacas; el retinol y ésteres de retínilo presente en las fuentes animales como el hígado, los huevos y el pescado.

La vitamina A, es un elemento esencial, es una vitamina soluble en grasa y requiere de una ingesta diaria adecuada (entre 700 y 850 μ g para humanos, según la FAO-OMS) y de su almacenamiento hepático (80% en un individuo sano) con el objetivo de mantener los niveles de retinol en plasma alrededor de 2 mol / L en humanos.

Figura 1: Esquema de la estructura química de los metabolitos de la vitamina A



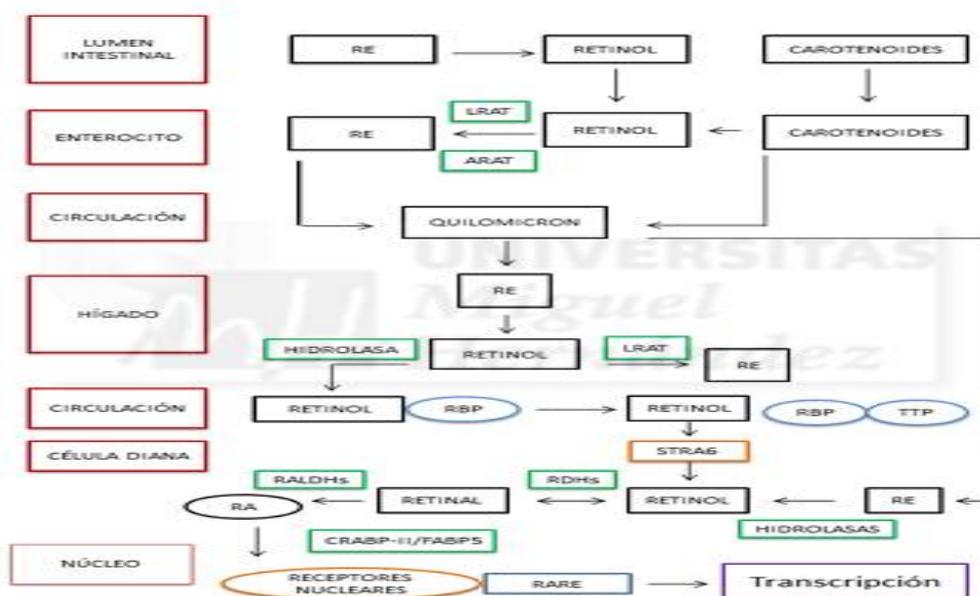
1.13.2 Premios nobel

En 1912 el científico Hopkins descubrió ciertas sustancias en la leche que no se correspondían con grasas, hidratos de carbono o proteínas, pero que era necesarios para ayudar al crecimiento de las ratas en cantidades pequeñas, a los cuales llamo factores accesorios y fue debido a este impresionante descubrimiento que en el 1929 le otorgaron el Premio Nobel. En el año 1920 Elmer McCollum y Marguerite Davis denominaron a este factor accesorio descrito por Hopkins que favorece el crecimiento como vitamina A.

En 1931, Paul Karrer descubrió la estructura química de los β-carotenos y del retinol, más tarde en 1937 le dieron el premio nobel de química, poco después en 1946, los holandeses David Adriaan Van Dorp y Jozef Ferdinand Arens publicaron la síntesis para la vitamina A en su forma ácida en la revista Nature.

1.13.3 Metabolismo y señalización

Figura 2: Esquema metabolismo y señalización del sistema retinoide. (Marín, 2019)



1.13.4 Proteína de unión a retinol

Es importante tener en cuenta que la vitamina A y sus metabolitos son lípidos, por lo cual son insolubles en el ambiente acuoso del cuerpo, esto hace necesario que dentro de las células y en el espacio extracelular esta vitamina se encuentre unida a una de varias proteínas de unión a vitamina A, que son diferentes y específicas, las cuales también pueden estar presente dentro de las gotitas de lípidos intracelulares.

Entre estas proteínas de unión se incluyen las que se unen al ácido retinoico, retinol y/o retinaldehído las cuales ejercen su función ya sea en el espacio intracelular o extracelular. Las proteínas intracelulares de unión transportan una forma de vitamina A insoluble dentro de la célula para permitir su metabolismo y/o almacenamiento, mientras que las proteínas de unión extracelulares son necesarias para el transporte de dicha vitamina de un tipo de célula a otro o bien de un tejido a otro, por otra parte, se ha determinado que algunas de estas proteínas de unión a la vitamina A tienen implicaciones de importancia en la obesidad, la diabetes y la enfermedad hepática.

La más importante de estas es la RBP4 o proteína de unión al retinol la cual es sintetizada principalmente en el hígado y adipocitos y su función es transportar el retinol por el torrente sanguíneo. (Montesinos, 2008)

Su mecanismo de acción consiste en que cuando se presenta una ingesta adecuada de retinol, este se une a la RBP4 y se forma el complejo retinol-RBP4 que circula por el torrente sanguíneo, luego se forma un nuevo complejo con la transtiretina (TTR), que se une con dos moléculas de RBP4 y da lugar a la formación del retinol-RBP4TTR, el cual puede ser reconocido en el órgano diana por una proteína transmembrana que internaliza el complejo en la célula llamado receptor celular de la proteína de unión a retinol (STRA6). Por el contrario, cuando hay una ingesta deficiente de retinol, la secreción de RBP4 es inhibida, esto origina que se movilicen los depósitos hepáticos de ésteres de retinilo localizados en las células estrelladas del hígado siendo así transportados hasta los tejidos periféricos para mantener la homeostasis de retinol en el organismo. (Marín, 2019).

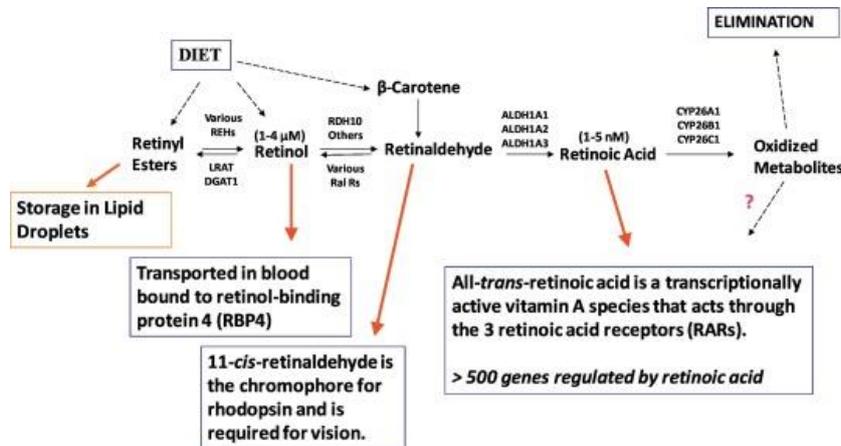
Toda la vitamina A procede de la dieta, ya sea como vitamina A o como carotenoides provitamina A, como el β -caroteno y es mediante la lecitina retinol aciltransferasa (LRAT) que una vez en el interior del organismo es convertida a ésteres de retinilo y en otros pocos casos por acción del diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1).

Una vez almacenados los ésteres de retinilo son hidrolizados mediante las acciones de una hidrolasa de éster de retinilo (RE), mientras que el retinol se puede oxidar a retinaldehído a través de las acciones del retinol deshidrogenasa 10 (RDH10), y son muchas las enzimas que pueden catalizar esta reacción de forma inversa, es decir, la reducir el retinaldehído a retinol y son llamadas retinaldehído reductasas (RaR). Por otra parte, el retinol también se puede secretar desde las células o tejidos hacia la circulación unido a la proteína 4 de unión al retinol (RBP4).

El retinaldehído se oxida a ácido retinoico, la forma de vitamina A necesaria para la regulación transcripcional mediante la acción catalizada por uno de los tres aldehídos deshidrogenasas (ALDH1A1, ALDH1A2 o ALDH1A3), luego puede sufrir un metabolismo oxidativo adicional catalizado

por CYP26A1, CYP26B1 o CYP26C1 formando una serie de productos oxidados que más tarde son eliminación del organismo.

Figura 3: En el siguiente esquema se representa el metabolismo de la vitamina A más detalladamente.



1.14 Alteraciones del retinol e implicaciones metabólicas

1.14.1 Generalidades

Pese a que existe poco acuerdo con respecto a cómo la vitamina A causa o previene el desarrollo de enfermedades metabólicas, cabe resaltar como se ha dicho anteriormente que la vitamina A es necesaria para mediar muchos procesos fisiológicamente importantes en el cuerpo donde se ven involucrados múltiples genes y vías de transducción de señales tanto así que algunos de los procesos para el metabolismo y el almacenamiento de la vitamina A se ven alterados cuando hay cambios en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos, es por tal razón que se ha implicado a la vitamina A y a las proteínas de unión a la vitamina A y enzimas involucradas en el metabolismo de esta en los diferentes mecanismo que conducen a desarrollo de obesidad y diabetes y consecuentemente al desarrollo de la enfermedad metabólica.

Por otra parte como se ha explicado el hígado es el principal órgano encargado de almacenar y regular los niveles de vitamina A, por lo que cualquier enfermedad que le afecte repercutirá en esta función, aunque los mecanismos subyacentes responsables de explicar como la vitamina A se relaciona con el desarrollo de la enfermedad hepática no se han establecido por completo, es preciso resaltar que es mucha la literatura que enfatiza el hecho de que las deficiencias en la señalización y el metabolismo de la vitamina A pueden contribuir a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis (NASH), así como también a la enfermedad hepática en etapas posteriores como la fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC).

1.14.2 Sistema RVP4/retinol y síndrome metabólico

Existe una literatura considerable que explora las posibles relaciones entre los niveles circulantes de RBP4 y la expresión de RBP4 en tejido adiposo y el desarrollo de NAFLD, este interés de investigación surgió de la propuesta de que la expresión elevada de RBP4 en el tejido adiposo y la elevación resultante en los niveles séricos de RBP4 se asocian con la resistencia a la insulina y otros

componentes del síndrome metabólico, incluida la NAFLD, lo cual incluye tanto estudios observacionales en humanos como estudios mecanicistas llevados a cabo en modelos de ratones y células cultivadas. (Blaner, 2019).

Hasta hace pocos años la única función establecida para la RBP4 era transportar el retinol de los depósitos tisulares y depositarlo en las células sensibles a la vitamina A, para convertirse en ácido retinoico para su uso en la regulación de la transcripción y las funciones dependientes de la vitamina A, es en el año 2005, cuando Kahn y sus colegas informaron que los niveles circulantes de RBP4 afectan la depuración de glucosa y que los niveles altos de RBP4 inducen resistencia a la insulina. (TE Graham, 2006) (Q. Yang, 2005).

Específicamente, Kahn y sus colegas propusieron que RBP4 derivado de adipocitos es una señal que contribuye a la patogénesis de la DM2, vinculando la obesidad con la DM2, así como con otras enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad. (Blaner, 2019).

Por otra parte se descubrió que el aumento de los niveles séricos de RBP4 induce la expresión hepática de la enzima gluconeogénica fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y altera la señalización de la insulina en el músculo, es en base a estos datos que Kahn y sus colegas propusieron que RBP4 es una señal derivada de los adipocitos que puede contribuir al deterioro de la capacidad de respuesta de la glucosa y la insulina y la patogenia de la diabetes tipo 2. (Blaner, 2019) (Q. Yang, 2005).

Son muchos los autores que han corroborado el papel del RBP4 relacionado con la IR, la obesidad y diferentes parámetros de adiposidad y de SM, Duk Chul Lee et al. Analizaron el papel del RBP4 plasmático en jóvenes sanos, encontrando que los niveles de RBP4 eran mayores en los más obesos y se correlacionaron positivamente con los índices de adiposidad: índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC) ; también con las medidas de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) y perfil lipídico (colesterol total y TG), así también determinaron nuevamente una correlación del RBP4 plasmático con diferentes índices inflamatorios sistémicos como la proteína C y el recuento leucocitario. (Montesinos, 2008)

La notable relación entre el RBP4 e la hipertrigliceridemia, podría plantear nuevas perspectivas en cuanto al papel del metabolismo de retinol en la patogénesis del SM.

2 OBJETIVOS

1. Determinar el retinol en suero de pacientes tratados con psicofármacos.
2. Describir el tratamiento antipsicótico en los pacientes objeto de estudios.
3. Evaluar el potencial efecto del tratamiento con psicofármacos en los niveles de retinol en suero.
4. Determinar en el grupo objeto de estudio mediante parámetros antropométricos y otros marcadores los posibles cambios metabólicos resultantes del tratamiento con psicofármacos.

3 MATERIALES Y METODOS

3.1 Pacientes

La población objeto de estudio fueron 80 pacientes ingresados en el Complejo Socio Asistencial Dr. Esquerdo, el cual, fue establecido el 4 de junio de 1998, con la finalidad de transformar el antiguo Sanatorio Psiquiátrico de Alicante de manera que se brinde una mejor atención a pacientes con patología mental crónica y subaguda grave, focalizando la atención en la rehabilitación psicosocial y clínico-sanitaria.

Se encuentra situado en el municipio de Sant Joan d'Alacant, Calle Ramón de Campoamor, 25, 03559 Santa Faz – Alicante; entre sus programas de tratamiento se incluyen la Psicoeducación de adultos, Psicoeducación familiar, habilidades sociales, estimulación cognitiva, inestabilidad emocional, resolución de problemas, prevención de recaída en consumo de tóxicos, hábitos de vida saludable, encaminados a la mejora de las competencias y habilidades, que les permitan recuperarse para la sociedad.

Los criterios de inclusión tomados en cuenta para la elección de la muestra son:

- ✓ Pacientes ingresados en el centro socio asistencial Dr. Esquerdo con edades comprendidas entre 18 y 65 años.
- ✓ Pacientes que reciben tratamiento con psicofármacos.

Previo a la evaluación de los datos en las historias clínicas se solicitó autorización del comité directivo de dicho centro, así como también autorización de los familiares o pacientes para participar en la investigación mediante la firma de un consentimiento informado.

Como instrumento de evaluación se empleó los registros clínicos de dichos pacientes suministradas a través de la base de datos HISCLIPA del centro donde se está realizando el estudio, teniendo en cuenta los datos obtenidos en los análisis clínicos, así como también el estudio del tratamiento farmacológico que se administra a estos.

Para una valoración más completa se realizó una evaluación antropométrica donde se tomaron medidas antropométricas de los pacientes como peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, haciendo una comparación de estos parámetros actuales con los anteriores al tratamiento.

Por otro lado, en este estudio se evaluaron medidas bioquímicas como: glucosa, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil

transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, proteínas totales, creatinina, hierro, transferrina, prolactina, Vitamina B12, hormona estimulante de la tiroides (TSH), calcio, Vitamina D, proteína C reactiva (PCR), tomadas de la base de datos HISCLIPA mencionada anteriormente, estos parámetros bioquímicos fueron con anterioridad tomadas por el personal sociosanitario del centro y guardadas en dicha base de datos, para así tener un conocimiento detallado de las condiciones clínicas de los pacientes lo cual nos ayudara a excluir patologías que puedan alterar los parámetros del retinol, RPB4 y ratio RPB4-REOH.

Las dosis de cada psicofármaco se estandarizaron como Dosis Diaria Definida (DDD) establecida por el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de las Estadísticas de Medicamentos. La DDD es la dosis media de mantenimiento por día que se supone para un fármaco utilizado para su indicación principal en adultos.

Según la clasificación ATC, cada fármaco se clasificó en los siguientes grupos Antipsicóticos (código ATC: N05A), agentes anticonvulsivos (N03A), antidepresivos (N06A), derivados de las benzodiazepinas (códigos ATC: N003AE, N05B, N05C), fármacos antiparkinsonianos (código ATC: N04) y fármacos contra la demencia (N06D).³

3.2 Precauciones en el laboratorio

Una vez abordados estos aspectos se tomaron muestras de sangre de los pacientes para medir el retinol en suero, teniendo en consideración la vulnerabilidad de los retinoides ante diversos elementos entre estos las altas temperaturas, luz y oligoelementos, su manejo se realizó en recintos oscuros, usando luz amarilla tenue para así evitar la fotoisomerización, así como también la fotodegradación, lo cual también se aplicó a las muestras biológicas y a los patrones cromatográficos.

Para el almacenamiento de los estándares internos se utilizó una temperatura de -20°C, mientras que para las muestras biológicas con atmósfera de nitrógeno fue de -80°C, en lo referente a la limpieza de los cristales una temperatura de 93°C fue la usada, seguido esto de aclarado con agua purificada y luego metanol y nueva vez agua purificada, en última instancia se neutralizó en un horno pirolítico a una temperatura de 450-500°C durante un aproximado de 2,5h.

3.3 Análisis y determinación de retinoides en muestras biológicas

Se mantuvo una temperatura de -80°C en las muestras para su posterior análisis con el método de Schmidt et al., 2003 adaptado, para la determinación de retinoides apolares (REOH y REPA).

Se usaron unos 50 µl de suero y 350 µl de agua Mili Q 1:1 (v/v) y luego se adicionó 100 µL del estándar interno REAC con una concentración de 1µg/mL, mas 100 µl de etanol y 1,6 mL de isopropanol, posteriormente se agitó esta mezcla en el vórtex durante 5 segundos y otros 5 minutos en agitador mecánico orbital.

En cuanto a la precipitación de proteínas, la muestra se centrifugó a 5000 G durante 10 minutos a una temperatura de 4°C y se trasvasó el sobrenadante a un tubo de ensayo con 3,2 mL de cloroformo, nuevamente se agitó y se centrifuga a 3000 G, durante 5 minutos a una temperatura de 4°C, dando

lugar a la extracción líquido-líquido, posteriormente se desecha la fase acuosa y se emplea la fase orgánica donde se encuentran los retinoides.

Con el uso de una centrífuga (Centrivap, Labconco, Missouri, EE. UU) se evaporaron las muestras, empleando el sistema de bomba al vacío, a una presión atmosférica de 1 mbar durante 90 min y una temperatura de 30°C, utilizando el nitrógeno para romper el vacío.

Para la reconstitución de los retinoides se utilizaron 180 µL de acetonitrilo y 20 µL de cloroformo, agitando con el vórtex durante 30 segundos (s) en cada etapa, seguido de 5 s de ultrasonificación y 5 min. de agitación mecánica; la mezcla obtenida se pipeteo en microviales y se añadió nitrógeno, finalmente se realiza el análisis en el high performance liquid chromatography (HPLC).

Se procedió a separar los retinoides en una columna C18 Poroshell 120 CE (150 mm x 3,0 mm; 2,7 µm de partícula, Agilent Technologies, USA) empleando fase móvil de metanol y acetonitrilo (85:15, v/v) (fase A) y cloroformo y acetonitrilo (1:1, v/v) (fase B).

Los ajustes del gradiente fueron los siguientes: 0 min, 0% B; 2,5 min, 0% B; 5 min, 15% B; 10 min, 45% B; 16 min, 75% B; 22 min, 80% B; 25 min, 99% B; 26 min, 99% B; y 27 min, 0% B (multilineal), enfriando la columna a 5 °C.

Con la finalidad de limpiar las vías de posibles restos de retinoides entre cada muestra se añadió un blanco que contenía etanol. Por último, se importan los cromatogramas obtenidos del software HPCHEM AGILENT y se integraron con el programa Clarity Chromatography Station para calcular sus concentraciones mediante el método del estándar interno.

Las RBP4 se determinó utilizando un kit de ensayo inmunoabsorbente (ELISA) BMS2199 (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.), las muestras se diluyeron a 1:40.000 con diluyente de muestra, luego se reconstituyó un estándar de RBP4 humano liofilizado a 8 ng/mL y posteriormente se prepararon 7 estándares entre 0,063 y 4 ng/mL mediante diluciones en serie con diluyente de muestra.

Las muestras se analizaron por duplicado según las instrucciones del kit. El desarrollo del color se monitorizó a 620 nm y la absorbancia se registró a 450 nm utilizando un lector de microplacas Beckman Coulter 34 CE0C (Palo Alto, CA, USA). Para hacer el cálculo de la ratio se dividió la RBP4 entre REOH.

Análisis estadístico- Regresión lineal múltiple

Para el análisis estadístico, se usó el programa de libre acceso R, versión 4.1.2, desarrollado por "The R Project for Statistical Computing". Se realizó el test de Shapiro-Wilk a todas las variables, las variables con distribución normal se representaron con medias y (DS), mientras que las no normales con la mediana y el percentil 2.5% y 97.5%. Las frecuencias se expresaron en porcentaje, para ver la asociación entre las variables medidas en el laboratorio y las variables clínicas se realizaron modelos de regresión lineal múltiple.

4 RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Variables descriptivas de la población estudiada

Nuestra población estuvo integrada por un total de 80 pacientes de los cuales 46 (57.5%) eran hombre y 32 (42.5%) mujeres, en la cual se utilizaron variables como talla, peso, IMC, PA, TG, glucosa, REOH, RBP4, RBP4-REOH, entre otros como características descriptivas.

Al analizar estos datos cabe destacar que la edad media de las mujeres eran 46.5 y en los hombres 51 años, el IMC en ambos grupos está por encima de los valores normales con una media de 27.0 (kg/m²) y 28.0 (kg/m²) para hombre y mujeres respectivamente, otros parámetros considerados como predisponentes al desarrollo de síndrome metabólicos (glucosa, PAS, PAD, TG, LDL, colesterol) también estaban por encima de los valores normales determinados de acuerdo con el género.

TABLA 1: variables antropométricas y bioquímicas por género.

	Hombres	Mujeres	p-valor
Población	46	32	-
Edad	46.5 [24.0;63.0]	51.0 [29.7;65.2]	0.069
Talla	173 [160;187]	160 [143;174]	<0.001
Peso	80.2 [58.9;136]	71.8 [48.3;95.0]	0.006
PAS (mmHg)	119 (15.2)	118 (20.8)	0.846
PAD (mmHg)	80.0 [68.1;127]	80.0 [55.0;98.5]	0.496
FC (min)	86.3 (16.9)	88.5 (14.7)	0.568
IMC (kg/m²)	27.0 [19.7;39.8]	28.0 [23.4;37.8]	0.179
Pabd	100 [74.9;140]	102 [44.6;120]	0.913
Glucosa (mg/dL)	93.5 [75.9;110]	95.5 [73.3;129]	0.274
Colesterol (mg/dL)	174 (36.1)	186 (35.5)	0.166
HDL (mg/dL)	45.0 [32.0;73.0]	50.0 [28.4;92.7]	0.101

LDL (mg/dL)	101 (33.5)	109 (32.5)	0.317
Triglicéridos (mg/dL)	112 [57.0;260]	124 [40.1;331]	0.667
AST (U/L)	16.5 [11.0;50.5]	17.0 [8.68;38.0]	0.461
ALT (U/L)	17.0 [9.00;76.6]	13.0 [5.00;49.7]	0.050
AST-ALT (U/L)	1.00 [0.54;1.68]	1.07 [0.67;2.19]	0.068
GGT (U/L)	27.5 [9.97;115]	20.0 [8.00;79.2]	0.013
PA	70.0 [38.9;124]	75.5 [36.5;163]	0.297
Creatinina	0.84 [0.60;1.30]	0.71 [0.50;1.25]	0.001
Prolactina	23.6 [4.09;139]	40.2 [5.52;142]	0.077
B12	540 [205;1185]	467 [128;1320]	0.691
TSH	1.72 (0.75)	1.45 (0.79)	0.191
RBP4	1.68 (0.42)	1.58 (0.41)	0.290

VARIABLES FARMACOLOGICAS POR GENERO Y DOSIS DIARIA.

Al estudiar el perfil farmacológico de los pacientes se pudo determinar que los antipsicóticos fueron los más utilizados, administrándose en el 95.7 % de los hombres y el 97.1% de las mujeres, seguidos por los ansiolíticos administrados al 54.3% y 73.5% de hombres y mujeres respectivamente, en menor medida estuvo el uso del litio el cual solo se empleó en el 5% de los hombre y 8.82% de las mujeres, por otro lado la mayor DDD se evidencio en la administración de ansiolíticos, mientras que la media corresponde a los antipsicóticos y la mínima estuvo representada por los antiparkinsonianos. **(Tabla 2)**, estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio realizado desde el 1987 hasta el 2012 en Finlandia por Lähteenvuo y otros investigadores donde los antipsicóticos también fueron los fármacos más usados en pacientes con TMG, mientras que, en otro estudio realizado por Anaïs Corma, Roció López entre otros, los psicofármacos más utilizados fueron los ansiolíticos entre los que destacan las benzodiacepinas.

Tabla 2: Tratamiento farmacológico según género y DDD.

Tratamiento farmacológico	Total (N) n= 80	Masculino N= 46	Femenino N= 34	Valor P
Antipsicóticos	77 (96.2%)	44 (95.7%)	33 (97.1%)	1.000
Anticonvulsivantes	44 (55.0%)	26 (56.5%)	18 (52.9%)	0.928
Antidepresivos	18 (22.5%)	9 (19.6%)	9 (26.5%)	0.645
Ansiolíticos	50 (62.5%)	25 (54.3%)	25 (73.5%)	0.129
Antiparkinsonianos	19 (23.8%)	11 (23.9%)	8 (23.5%)	1.000
Litio	8 (10.0%)	5 (10.9%)	3 (8.82%)	1.000

Dosis diaria definida (DDD)	Máxima	Hombre	Mujeres	Valor P
Antipsicóticos	6.94	2.37 (1.43)	2.46 (1.72)	0.797
Anticonvulsivantes	2.6	0.69 (0.73)	0.65 (0.76)	0.816
Antidepresivos	3	0.31 (0.71)	0.41 (0.80)	0.557
Ansiolíticos	12	1.27 (1.73)	1.91 (2.33)	0.179
Antiparkinsonianos	0.8	0.09 (0.18)	0.09 (0.17)	0.944
Litio	1.35	0.13 (0.37)	0.07 (0.24)	0.433

Distribución de psicofármacos según género

En la **figura 4** se muestran los resultados de los psicofármacos administrado, los antipsicóticos más prescritos fueron en primer orden la clozapina administrada a 16 hombres y 17 mujeres del total de la población evaluada, seguido por el haloperidol (22 pacientes), aripiprazol (16 pacientes) y risperidol, (17 pacientes), mientras que los menos prescritos se destacan el litio y la clotiapina administrados solo a 13 y 9 pacientes respectivamente, estos resultados difieren con los obtenidos por Lähteenvuo donde el antipsicótico más prescrito fue en primer lugar la quetiapina, pero como dato significativo el litio seguido por el risperidol mostraron menor índice de recaídas.

En cuanto a los anticonvulsivantes el más prescrito fue el AVP (22 hombres y 15 mujeres), siendo también el más prescrito en la cohorte utilizada en un estudio realizado en el 2014 por Teresa Martínez y Sara Espla entre otros, cabe destacar que en este estudio al 76% de los pacientes valorados se les prescribió ácido valproico fuera de indicación, nuestros resultados también son similares con un estudio retrospectivo realizado desde el 2003 hasta el 2010 por Woo, Bahk y Min a una cohorte de 485 pacientes donde el 59.1 % fueron tratados con AVP.

El antidepresivo de mayor prescripción fue la sertralina, administrado a 8 pacientes en total, en segundo lugar, fluoxetina y trazodo (4 pacientes cada uno), menos administrados fueron el vortiox, bupropi y clomiprami solo 1 paciente cada uno, no se encontraron estudios con que compara nuestros resultados pero cabe destacar que en el 2016 se realizó un metanálisis donde se incluyeron 522 ensayos para evaluar el uso de los antidepresivos determinándose que la fluoxetina, sertralina y la vortioxetina fueron mejor tolerados no así la clomipramina, también este metaanálisis demostró que mirtazapina,

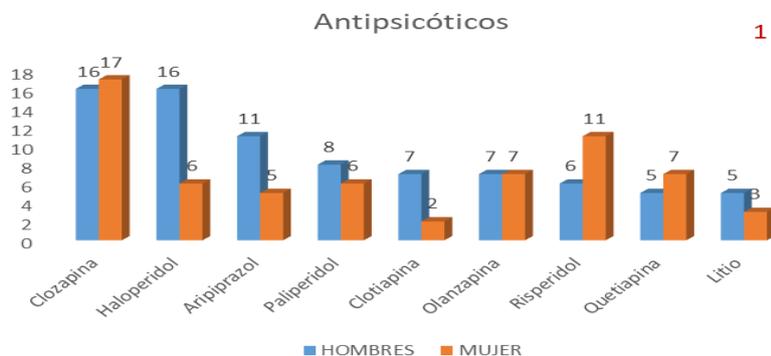
venlafaxina, y vortioxetina tenían mejor eficacia que la fluoxetina, trazodo y fluvoxamina. (Cipriani, 2018).

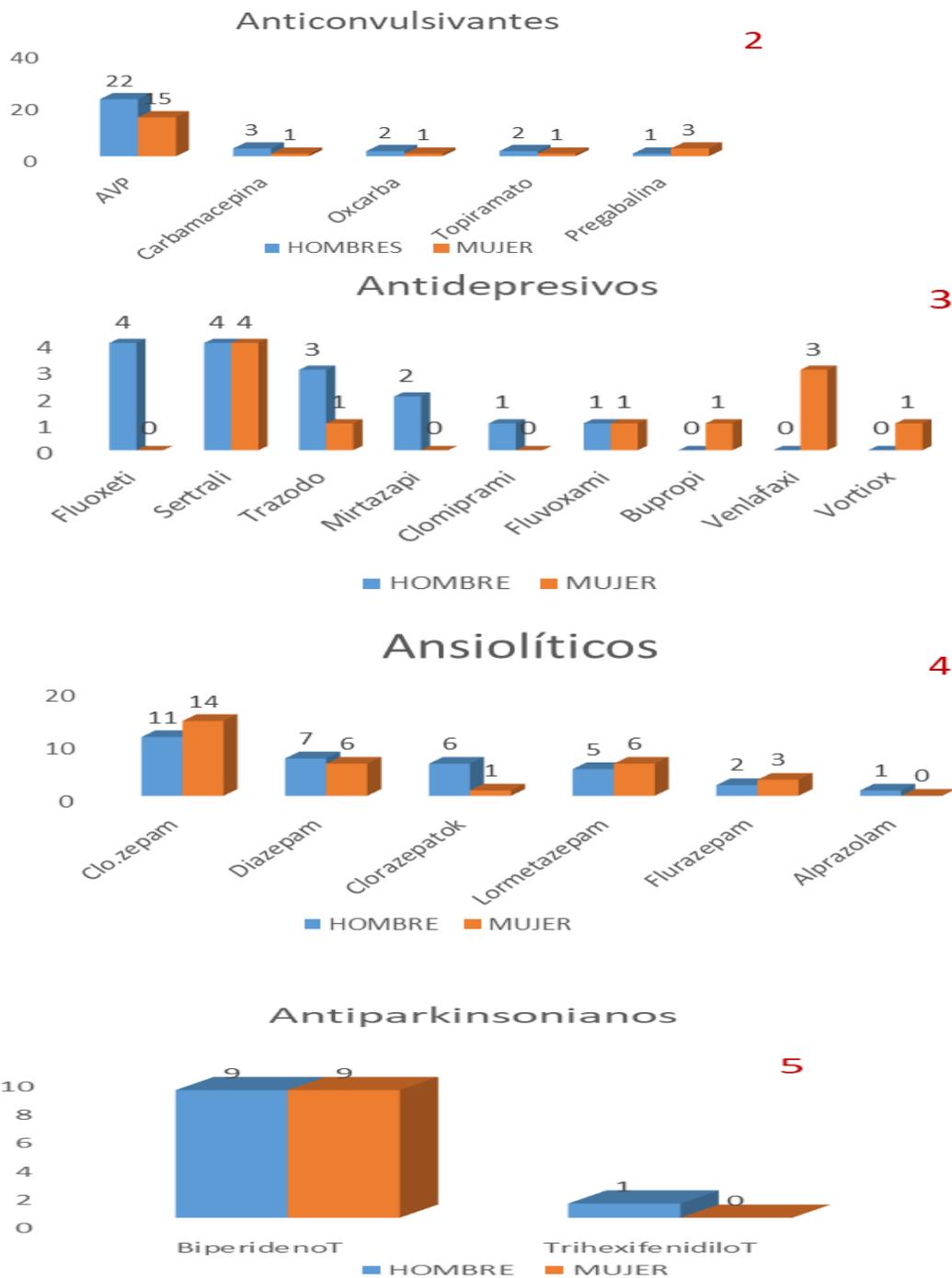
Los ansiolíticos más empleados fueron clonazepam, 25 pacientes y diazepam 13 pacientes, mientras que en menor medida el alprazolam solo 1 paciente; estos resultados son diferentes a los obtenidos en un estudio realizado desde el 2000 hasta 2011 por María Vicente, Diego Macías, Cesar de la Fuente et al, donde se concluyó que los ansiolíticos más usados fueron el alprazolam y Lorazepam (Vicente Sánchez, 2013); en cuanto a los antiparkinsonianos el más usado por un amplio margen fue el biperideno 18 pacientes en total lo cual es congruente con los datos obtenidos por Salinas Alemany, Sirvent Ochando, Navarro García y otros investigadores en su trabajo titulado evaluación del uso de antipsicóticos y antiparkinsonianos en pacientes crónicos institucionalizados, donde el biperideno se empleó en 12 pacientes de un total de 13. (Salinas Alemany).

Debido a su uso prolongado estos fármacos se han asociado con un aumento progresivo de peso en estos pacientes lo cual de acuerdo con investigaciones se debe al aumento del apetito provocado por bloqueo a nivel del hipotálamo de los centros de saciedad manifestándose dicho efecto al bloquearse los receptores histaminérgicos H1 y serotoninérgico 5-HT2C. (Liberty IF, 2004)(Stahl SM, 2009)(Morales, 2011).

Este aumento de peso se debe a una resistencia a la insulina que se ve manifestada por el incremento en el adipocito de factores biológicos como la leptina, ácidos grasos libres, adiponectina y otras sustancias, por otra parte, este fenómeno de RI también se ha asociado con el antagonismo muscarínico M3, lo cual conduce a una disminución directa de la secreción de la insulina más marcado al administrar olanzapina y la clozapina, dicha condición desencadena otros procesos como son la hipertrigliceridemia, disminución del HDL y el consecuente aumento del riesgo cardiometabólico resultante. (Llorente, 2006).

Figura 4: tipos de psicofármacos administrados

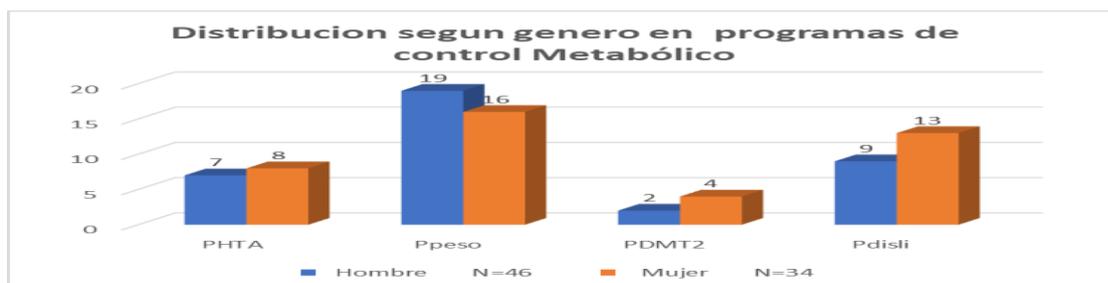




Distribución de pacientes por programa de control metabólico según género.

Los pacientes objeto de estudio formaban parte de los programas de control metabólico evidenciándose que un total de 15 pacientes asisten al programa de HTA, 35 estaban incluidos en el programa de control de peso de los cuales 19 eran hombres y 16 mujeres, 22 formaron parte del programa de dislipidemia y solo 6 del programa de diabetes. **(Figura 5)**

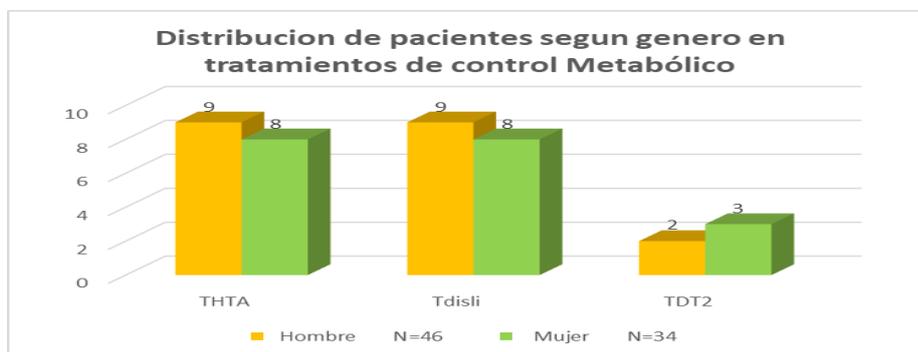
Figura 5: Esquema pacientes según programas de control metabólico



Distribución de pacientes en tratamiento de control de variables metabólicas

Del total de los pacientes evaluados y que formaban parte de los diferentes programas solo 17 recibían algún tipo de tratamiento para HTA y dislipidemia y muy pocos de ellos solo 5 eran tratados por diabetes. (Figura 6)

Figura 6: Distribución de pacientes según género en tratamiento de control variables metabólicas.



Relación del tratamiento con psicofármacos con el sistema retinoide y sus componentes.

En las siguientes tablas analizaremos como se ve afectado el sistema retinoide y sus componentes frente a diferentes variables observadas en esta investigación, con lo cual se podrá establecer la relación existente.

Relación de Psicofármacos y REOH

La tabla 3 muestra la tendencia del REOH frente al uso de psicofármacos observando que, al aumentar la dosis de litio, antipsicóticos y antidepresivos los niveles de REOH se ven afectados de forma positiva, es decir también aumentan proporcionalmente, siendo esto más significativo en el caso del litio, p-valor < de 0.001, por el contrario, las variables IMC, edad y genero no muestran relación significativa con los niveles de REOH p>0.05.

Los psicofármacos han sido asociados con alteraciones en los componentes del sistema retinoide, pero su mecanismo no se ha dilucidado por completo. A pesar de que en nuestro estudio el litio tuvo mayor impacto sobre los niveles de vitamina A no pudimos encontrar estudios con que comparar dichos resultados, pero si hay estudios que concuerdan en que los antipsicóticos y los antidepresivos afectan los niveles de REOH (vitamina A), recientemente en el 2021 Regen, et al analizaron los efectos de la

clozapina sobre el la vitamina A y uno de sus metabolitos el at-RA, determinándose que la clozapina inhibe potentemente el catabolismo del at-AR en concentraciones clínicamente relevantes, mostrándose niveles más altos con el uso de clozapina frente a otros psicofármacos, en cuanto a los efectos de la clozapina en los niveles de vitamina A en este estudio no se evidencio diferencia significativa. (Francesca Regen, 2021)

Sin embargo, estos hallazgos y los nuestros difieren con los obtenidos por Tengfei Yuan, et al, donde se evaluaron los efectos de antipsicóticos atípicos (aripirazol, amisulprida, olanzapina) sobre la vitamina A de 163 pacientes con esquizofrenia y determinando que los niveles de vitamina A no presentaban variación significativa con el uso de antipsicóticos. (Tengfei Yuan, 2020)

Así mismo en el 2011, Vahap Ozan Kotan, Emre sarandol y Emine Kirhan, entre otros realizaron un estudio en 50 pacientes con TMG en tratamiento con antidepresivos, siendo los más administrados venlafaxina, fluoxetina, paroxetina y sertralina; comparándolos con 40 individuos control durante 24 semanas y concluyeron que el retinol de estos aumentaba conforme se administraba más dosis de los fármacos lo cual concuerda con nuestros resultados. (Kotan, 2011).

Rainer Schindler, et al, también llevo a cabo un estudio donde se evidencio que los niveles de vitamina A también se vieron disminuidos de forma significativa (P-valor <0,001) al administrar durante 28 días vía intramuscular el antipsicótico Flupentixol a ratas Brown Norway y Long-Evans. (Schindler, fielenbach, & Rave, 2007)

Tabla 3: Efectos de psicofármacos en los niveles de REOH

PSICOFARMACOS Y VARIABLES ANTROPOMETRICAS	REOH			
	β	ES		P valor
LITIO	0.660	0.201	3.274	0.002
ANTIPSIKÓTICOS	0.090	0.042	2.148	0.035
ANTI-CONVULSIVANTES	-0.015	0.095	-0.164	0.870
ANTIDEPRESIVOS	0.203	0.090	2.258	0.027
ANSIOLITICOS	-0.017	0.032	-0.540	0.591
ANTIPARINSONIANOS	-0.141	0.365	-0.387	0.700
EDAD	-0.010	0.006	-1.635	0.107
IMC	0.005	0.011	0.480	0.633
GENERO	-0.018	0.127	-0.142	0.887

Psicofármacos y efectos sobre RBP4 y ratio RBP4-REOH

Se realizo un análisis mediante regresión lineal múltiple cuyos resultados se muestran en la **tabla 4 y 5** determinando los efectos de psicofármacos sobre los niveles de RBP4 y ratio RBP4-REOH de la población estudiada y se resalta el hecho de que una vez más el Litio presenta un efecto DDD positivo

significativo sobre la RBP4 y DDD negativo sobre ratio RBP4-REOH (p -valor <0.05), mientras que los antidepresivos no parecen tener ningún efecto sobre RBP4 ($p > 0.05$), pero si tiene un efecto DDD negativo sobre RBP4-REOH muy significativo con un (p -valor <0.01); durante la revisión bibliográfica no encontramos estudios con que comparar los resultados obtenidos con el litio, en cuanto a los antipsicóticos nuestra investigación no mostro datos significativos sobre la RBP4 ($p > 0.05$), sin embargo un estudio prospectivo realizado con 37 participantes que habían iniciado recientemente el tratamiento con olanzapina arroja datos que difieren con nuestros resultados, reportando que los pacientes luego de 3 meses de tratamiento si manifestaron niveles altos de RBP4, y que esto además se correlacionó con cambios en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad, parámetros todos relacionados con el desarrollo del SMet. (T. Faghihi, 2011)

Tabla 4: psicofármacos y efectos sobre RBP4

PSICOFARMACOS Y VARIABLES ANTROPOMETRICAS		RBP4		
	β	ES	z ???	P valor
LITIO	0.306	0.148	2.067	0.043
Antipsicóticos	0.056	0.031	1.804	0.076
ANTI-CONVULSIVANTES	0.078	0.070	1.122	0.266
ANTIDEPRESIVOS	0.017	0.066	0.251	0.803
ANSIOLITICOS	-0.045	0.024	-1.889	0.063
ANTIPARINSONIANOS	0.030	0.268	0.110	0.912
EDAD	-0.006	0.005	-1.391	0.169
IMC	-0.001	0.008	-0.155	0.633
GENERO	0.006	0.094	0.067	0.947

Tabla 5: psicofármacos y efectos sobre RBP4-REOH

PSICOFARMACOS Y VARIABLES ANTROPOMETRICAS		RBP4- ROH		
	β	ES		P valor
LITIO	-0.196	0.096	-2.042	0.045
Antipsicóticos	-0.029	0.020	-1.470	0.146
ANTI-CONVULSIVANTES	0.059	0.045	1.297	0.199
ANTIDEPRESIVOS	-0.113	0.043	-2.630	0.010
ANSIOLITICOS	-0.010	0.015	-0.656	0.514
ANTIPARINSONIANOS	0.048	0.173	0.277	0.783
EDAD	0.004	0.003	1.252	0.215
IMC	-0.005	0.005	-0.976	0.333
GENERO	-0.020	0.060	-0.323	0.748

VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON EL REOH, RBP4 Y RATIO RBP4-REOH

Se analizaron también datos sobre la relación de ciertos marcadores bioquímicos con el sistema retinoide y podemos expresar que de acuerdo a los resultados el aumento de los TG tiende a aumentar los valores de REOH (**tabla 6**) y RBP4 (**tabla 7**), dichos datos muestran que la correlación es muy significativa con p-valor 0.015 y 0.003 respectivamente, mientras que no se evidencia efectos sobre coeficiente RBP4-REOH (p-valor >0.05), la literatura sobre esta implicación no es concluyente pero un estudio llevado a cabo por Isabel Aeberli, et al en el que se evaluó la concentración sérica de REOH, RBP4 y RBP4-REOH en 79 niños con presencia de componentes del SMet se concluyó que los niveles de REOH no fueron afectados por los TG (P- valor >0.05) lo cual difiere de nuestros hallazgos, por otro lado, los niveles de RBP4 si mostraron una correlación significativa con los triglicéridos (p-valor 0.032). (Isabelle Aeberli, 2007) A diferencia de nuestros resultados donde el coeficiente relación RBP4-REOH no mostro relación significativa con los triglicéridos (p-valor 0.305) en el estudio citado esta relación si fue significativamente apreciada (p-valor 0.01) (Isabelle Aeberli, 2007)

Cabe mencionar el hecho de que en nuestro modelo los demás marcadores no parecen influir sobre las variables estudias ya que su p-valor es >0.05 siendo no significativo, por lo cual no se aprecia una implicación valorable en nuestro estudio.

Tabla 6: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON EL REOH

VARIABLES BOIQUIMICAS	REOH			
	β	ES		P valor
TG	0.003	0.001	2.512	0.015
GGT	0.004	0.002	1.917	0.060
EDAD	-0.012	0.007	-1.775	0.081
IMC	-0.015	0.013	-1.175	0.245
GENERO	-0.017	0.150	-0.114	0.910

Tabla 7: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON EL RBP4

VARIABLES BOIQUIMICAS	REOH			
	β	ES		P valor
TG	0.002	0.001	3.086	0.003
GGT	-0.001	0.002	-0.408	0.685
EDAD	-0.006	0.005	-1.186	0.240
IMC	-0.004	0.010	-0.399	0.692
GENERO	-0.069	0.114	-0.605	0.547

Tabla 8: VARIABLES BIOQUIMICAS Y SU RELACION CON COMPLEJO RBP4-REOH

VARIABLES BIOQUIMICAS	REOH			
	β	ES		P valor
TG	-0.001	0.001	-1.036	0.305
GGT	-0.001	0.001	-1.145	0.257
EDAD	0.005	0.004	1.336	0.187
IMC	0.005	0.007	0.727	0.471
GENERO	-0.036	0.078	-0.464	0.645

5 Limitaciones de la investigación

Esta investigación de cohorte transversal cuenta con las características de haberse realizado en un periodo de tiempo corto y sin control de las variables evaluadas, sin embargo, cabe destacar el hecho de la población era reducida por lo cual contar con una población más grande permitirá poder realizar una valoración más a fondo donde se puedan analizar mayor cantidad de datos y correlacionarlos.

Así mismo, la medición de las variables se realizó en una única toma, por lo cual es probable que al hacer una reevaluación más adelante de los pacientes estos datos tengan variación.

6 Conclusiones

La presente investigación se enfocó en la evaluación del tratamiento del TMG sobre el sistema retinoide, importantes parámetros que se ha evidenciado tienen valorables efectos sobre la salud de los pacientes, alterando ciertas variables que predisponen el desarrollo de importantes alteraciones metabólicas, que limitan la calidad de vida de dicha población.

1. Al realizar esta investigación pudimos determinar que los pacientes que son tratados con psicofármacos muestran niveles de REOH más elevados, evidenciándose más alteración con la administración de litio.
2. Los psicofármacos más administrados fueron los antipsicóticos clozapina, haloperidol, como anticonvulsivante el más empleado fue AVP, mientras que como antidepresivo estuvo la sertralina y ansiolítico el clonazepam.
3. Al valorar el impacto de los psicofármacos sobre nuestra variable de interés se evidencia que efectivamente el uso de psicofármacos está estrechamente relacionado con alteraciones tanto en los niveles de REOH, RBP4, como del ratio RBP4-REOH, en nuestros resultados se destaca que la administración de Litio, antipsicóticos, antidepresivos y ansiolíticos resulta en alteraciones tanto de REOH, RBP4, así como de RBP4-REOH, en el caso del litio fue el más estrechamente involucrado en estos cambios.
4. La población estudiada presentó alteración en el perfil lipídico, siendo notable el hecho de que los triglicéridos estaban aumentados en ambos géneros y que mostraba una relación directa

sobre el REOH y RBP4, también se evidencian alteraciones en los niveles de PAS, PAD, glicemia e IMC.

Los datos obtenidos en nuestra investigación vinculan de forma estrecha a los psicofármacos como predisponentes para el desarrollo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares de importancia.

Es de interés dar a conocer que los efectos del litio sobre estas variables han sido poco estudiados por lo cual no fue posible encontrar estudios de comparación, no obstante, es bien documentado que el síndrome metabólico está estrechamente relacionado con desregulaciones del sistema retinoide y que es por esta razón por la cual en los pacientes psiquiátricos se hace cada vez más presente esta enfermedad.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Asociación Estadounidense de Diabetes, A. E. (2004). Conferencia de desarrollo de consenso sobre fármacos antipsicóticos y obesidad y diabetes. *Cuidado de la diabetes*, (págs. 596-601).
- Barnett, M. V. (2010). Evaluación de la monitorización de la desregulación de la glucosa y los lípidos en pacientes adultos de Medi-Cal que comenzaron recientemente con antipsicóticos. *Ann Clin Psiquiatría*, 9-18.
- Bernardo, M. B. (s.f.). Consenso Delphi sobre la relevancia del manejo de la comorbilidad en el tratamiento del paciente con esquizofrenia". *Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría*.
- Blaner, g. (2019). Señalización y homeostasis de la vitamina A en la obesidad, la diabetes y los trastornos metabólicos. *Farmacología y Terapéutica*, 153-178.
- Carrasco, M. M. (2006). Programa Psicoeducativo para el manejo de la Sobrecarga en el Cuidador del paciente con Esquizofrenia o Trastorno Esquizoafectivo. *Instituto de Investigaciones Psiquiátricas*.
- Cipriani, A. F. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. . *PubMed*, 1357-1366.
- Cortés Morales, B. (2011). Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 303-320.
- Durán Jiménez, F. J., Gómez Fernández, F., Escobar Ruiz, M., & Mayoral Cleries, F. (2008). Síndrome metabólico en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y atención enfermera de salud mental. . *Rev Presencia*.
- Espinosa-López, R. (2017). ¿QUÉ ES EL. EDUPSYKHÉ. *REVISTA DE PSICOLOGÍA Y EDUCACIÓN*, 4-14.
- Francesca Regen, e. a. (2021). a clozapina modula la homeostasis de los retinoides en el cerebro humano y normaliza el déficit de ácido retinoico sérico en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatría Molecular*, paginas5417–5428.
- Hágg S, L. Y. (2006). High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patient with schizophrenia. *Psicofarmacología Clínica Internacional*., 93-98.
- Isabelle Aeberli, R. B. (2007). La concentración sérica de proteína 4 fijadora de retinol y su relación con el retinol sérico están asociados con la obesidad y los componentes del síndrome metabólico en niños. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, volumen 92, número 11, 4359–4365.
- J M Meyer, J. M. (2005). Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia: resultados basales del ensayo de esquizofrenia Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) y comparación con estimaciones nacionales de NHANES III. *Esquizofr. Res.*, 19-32.
- Kotan, V. O. (2011). Efectos del tratamiento antidepresivo a largo plazo sobre el estado oxidativo en el trastorno depresivo mayor: un estudio de seguimiento de 24 semanas. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psiquiatría*, 1284-90.

- Laviana, M. L. (2007). Rehabilitación, apoyo social y atención comunitaria a personas con trastorno mental grave. Propuestas desde Andalucía. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*.
- Laviana, M. L. (2007). Rehabilitación, apoyo social y atención comunitaria a personas con trastorno mental grave. Propuestas desde Andalucía. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*.
- Liberty IF, T. D. (2004). Atypical Antipsychotics and Diabetes Mellitus: An Association. *Isr Med Assoc J*, 276-279.
- Llorente, M. D. (2006). Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. 18-24.
- Marín, A. C. (2019). RELACIÓN DEL SISTEMA RETINOIDE CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 . En A. C. Marín, *Trabajo fin de grado: RELACIÓN DEL SISTEMA RETINOIDE CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2* (págs. 12-19). Alicante: Universidad Miguel Hernandez de Elche.
- Möller, H. J. (2005). Los efectos antipsicóticos y antidepresivos de los antipsicóticos de segunda generación. ¿ Dos mecanismos farmacológicos diferentes? *revista de toxicomanías*, 3-14.
- Montesinos, R. R. (2008). PROTEINA TRANSPORTADORA DE RETINOL TIPO 4 (RBP4) EN LA OBESIDAD. . En R. R. Montesinos, *Tesis doctoral: PROTEINA TRANSPORTADORA DE RETINOL TIPO 4 (RBP4) EN LA OBESIDAD*. . Tarragona : UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI .
- Morales, B. C. (2011). Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*.
- Moreno, T. G. (2007). Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos hospitalizados en Gran Canaria. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, .
- Morrato E, N. J. (2008). Prevalencia de las pruebas basales de glucosa y lípidos en suero en usuarios de fármacos antipsicóticos de segunda generación: un estudio retrospectivo basado en la población de los datos de reclamos de Medicaid. . *Revista de psiquiatría clínica*, 316-322.
- Morrato, E. D. (2010). Tasas de pruebas metabólicas en 3 programas estatales de Medicaid después de las advertencias de la FDA y las recomendaciones de ADA/APA para los medicamentos antipsicóticos de segunda generación. *Archivos de psiquiatría general*, 17-24.
- OMS. (2007). *Mental Health: facing the challenges, building solutions*. OMS.
- Pastor, A. B. (2010). *Manual de rehabilitación del trastorno mental grave*. Editorial Síntesis.
- Psiquiatría., A. M. (2007). La esquizofrenia abre las puertas. *Asociación Mundial de Psiquiatría*.
- Q. Yang, T. G. (2005). La proteína de unión al retinol sérico 4 contribuye a la resistencia a la insulina en la obesidad y la diabetes tipo 2. *Nature*, 356 - 362.
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., & Giulia Bisoffi and Michele Tansella. (2000). Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *British Journal Of Psychiatry*, 149-155.
- Salinas Alemany, e. a. (s.f.). EVALUACION DEL USO DE ANTIPSIKOTICOS Y ANTIPARKINSONIANOS EN PACIENTES CRONICOS INSTITUCIONALIZADOS.

- Sánchez Pérez, I. (2017). Alteraciones del sistema retinoide por exposicion a xenobioticos . *UMH, Instituto de Bioingenieria, trabajo doctoral*.
- Sánchez-Araña T, T. R. (2007). Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos hospitalizados en Gran Canaria. *Actas Espanolas de Psiquiatria*,.
- Schindler, R., fielenbach, T., & Rave, G. (09 de MARZO de 2007). *Flupentixol y cefotiam: efectos sobre el metabolismo de la vitamina A en ratas*. Obtenido de Cambridge University: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/flupenthixol-and-cefotiam-effects-on-vitamin-a-metabolism-in-rats/A025D1B0831490D850E50E75519E3666>
- Schooler, N. M. (2016). Clozapina y risperidona en esquizofrenia moderadamente refractaria: una comparación aleatoria doble ciego de 6 meses. *Revista de psiquiatría clínica* , 3059.
- Shi, L. A.-S. (2009). Predictores de seguimiento metabólico entre pacientes con esquizofrenia con un nuevo episodio de uso de antipsicóticos de segunda generación en la Administración de Salud de Veteranos. *Scielo*, 1-8.
- sociación Estadounidense de Diabetes, A. E. (2004). Conferencia de desarrollo de consenso sobre fármacos antipsicóticos y obesidad y diabetes. . *Cuidado de la diabetes*, 596-601.
- Stahl SM, M. L. (2009). Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand.* , 171-179.
- T. Faghihi, M. R. (2011). Asociación de la proteína 4 de unión al retinol sérico con la resistencia a la insulina y los parámetros metabólicos durante el tratamiento con olanzapina. *Clinical Endocrinology*, 1365-2265.
- T. Vos, R. B. (2015). Incidencia, prevalencia y años vividos con discapacidad a nivel mundial, regional y nacional para 301 enfermedades y lesiones agudas y crónicas en 188 países, 1990-2013: un análisis sistemático para el Estudio de carga mundial de morbilidad 2013. *Lancet* , 743 - 800.
- TE Graham, Q. Y. (2006). Proteína 4 de unión al retinol y resistencia a la insulina en sujetos delgados, obesos y diabéticos. *Nueva Inglaterra J. Med.*, 2552 - 2563.
- Teixeira, P. J., & Rocha, F. L. (2007). The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Brazilian Journal of Psychiatry*.
- Tengfei Yuan, S. W. (2020). Efectos de los antipsicóticos atípicos sobre las vitaminas neuroactivas en pacientes con esquizofrenia. *El Diario de Farmacología Clínica*, 1355-1361.
- Vicente Sánchez, M. P.-G.-L. (2013). Evolución del consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2011. *Revista Española de Salud Pública* , 247-255.
- Waterreus, A., & Laugharne, J. (2009). Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. . *Med J Aus*.

8 AGRADECIMIENTOS

Durante el desarrollo de este proceso han sido muchas las personas que desde el inicio me han brindado su apoyo y me han impulsado a seguir adelante cada vez que quise rendirme, pero la parte primordial, el galardón en todo este trayecto se lo lleva mi padre celestial, sin el nada de esto habría sido posible aun a pesar de todos aquellos que han estado y a quienes aprecio y agradezco lo que han hecho, es Jehovah quien ha manifestado su gracia en mí y en todos los que han estado durante este año recorriendo este largo camino, a Dios sea toda la gloria por este peldaño alcanzado.

Pero no puedo dejar de darle las gracias a quienes fueron parte e hicieron posible este proyecto, por lo cual quiero agradecer también: Al Prof. Javier Esteban Mozo, por aceptarme en su equipo, el apoyo y la paciencia brindados, entender mis limitaciones, ser una guía y ayudarme a superarlas siempre que lo necesite, no solo estuvo al tanto de mi TFM, sino que siempre se preocupó por saber cómo resultaban las cosas en mis demás asignaturas.

Al doctorando Roger Ortiz, quien fue más que una ayuda en todo el proceso, gracias por responder todas mis dudas, por aceptar hacer videoconferencias aun en fines de semana, por siempre estar dispuesto a guiarme a pesar de que no era su obligación.

Al Complejo Socio Asistencial Dr. Esquerdo por facilitarme toda la información necesaria para realizar mi estudio sin su disposición a colaborar este proyecto no habría sido viable.

No puedo dejar de agradecer a aquellos que fueron los pilares emocionales principales: mis hijos, Dhara, Dhariel y Dashla quienes son el motor que me impulsa a seguir adelante día a día, quienes despiertan en mí las ganas de luchar y superarme; a mis padres y hermanos quienes siempre han estado en cada etapa, su apoyo fue esencial.

Por ultimo y no menos importante a mi abuelita espiritual Juana Núñez de Abreu y mis amada amigas virginia Rúales, Yamirys Diaz, Eumi Galva, gracias porque cada vez que necesite desahogarme podía acudir a ustedes y sin importar el tiempo y la distancia me hacían sentir su apoyo.

Gracias a todos....