



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Alteración del metabolismo de los retinoides en el tratamiento con psicofármacos del trastorno mental grave: Estudio preliminar de un proyecto de investigación.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2018

Autor: Roger Ortiz Climent

Modalidad: Experimental y revisión bibliográfica

Tutor/es: Javier Esteban Mozo, María de la Cruz Pellín Mira y Emilio Pol Yanguas

Índice

Índice	2
Prefacio y agradecimientos	2
Resumen.....	3
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	4
Antecedentes	5
Objetivos	22
Materiales y métodos	23
Resultados	26
Discusión	31
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36

Prefacio y agradecimientos

Este trabajo de fin de grado forma parte del proyecto de investigación “*Evaluación del perfil retinoide en pacientes tratados con psicofármacos que presentan alteraciones metabólicas*” llevado a cabo por la división de Toxicología de la Universidad Miguel Hernández de Elche y el Centro Socio Asistencial Dr. Esquerdo. Gracias a Javier Esteban, a María de la Cruz Pellín y a Emilio Pol por haberme acogido en esta experiencia. También a Suylen por aguantarme en esos duros días de HPLC. Agradezco de todo corazón a todas las personas que trabajan en el Centro Dr. Esquerdo que me han ayudado durante estos meses a reclutar pacientes, conseguir muestras para el proyecto y por acogerme con tanta amabilidad y calidez. Gracias a los técnicos del banco de tejidos del centro de transfusiones de sangre de San Juan por toda la amabilidad y el nitrógeno líquido. Gracias los pacientes y a los familiares por dejarme usar sus datos clínicos para este trabajo. Gracias a la familia, a los amigos y a Mireya por haberme aguantado y ser testigos del crecimiento repentino de mis canas. Sin ellos este trabajo no habría tenido lugar.

Resumen

Los retinoides están extensamente implicados en varios procesos fisiológicos como en el desarrollo, la vista, la reproducción o el balance energético. Diferentes alteraciones metabólicas se han asociado a cambios en la homeostasis retinoide, se ha descrito su papel en la función reguladora sobre el metabolismo lipídico, la adipogénesis y la excreción de insulina y leptina. El metabolismo de los retinoides es una diana de interés para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico, que están asociados a la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los pacientes con trastorno mental grave tienen una alta mortalidad cardiovascular y se propone que la homeostasis retinoica está afectada. El perfil retinoico puede verse alterado por contaminantes, retinoides sintéticos y medicamentos por lo que se plantea la hipótesis de que los psicofármacos posean la capacidad de alterar el metabolismo retinoide. Este trabajo presenta una revisión bibliográfica sobre psicofármacos y sistema retinoide; desarrolla la metodología para el estudio clínico; la coordinación con todos los servicios del Hospital para el consentimiento informado, la toma de datos de los pacientes y la toma de muestras de suero; y describe la población psiquiátrica que participó en este estudio.

Abstract

Retinoids are implicated in several physiological processes like development, vision, reproduction or energy balance. Retinoic disruption has been observed at metabolic disorders. The role of retinoids role has been described in lipid homeostasis, adipogenesis, insulin and leptin excretion. Retinoids metabolism is an interesting target regard to treat type 2 diabetes, obesity and metabolic syndrome; all of them associated to cardiovascular morbidity and mortality. Patients with severe mental illness have an elevated cardiovascular mortality and it seems retinoic homeostasis disruption is implicated. It is therefore assumed, from a clinical study, that psychotropic drugs can disrupt retinoids metabolism. Retinoic profile can be altered by pollutants, synthetic retinoids or drugs. This work assesses a database review about psychotropic agents and retinoid pathway; discuss the methodology of a clinical study; hospital service coordination for collecting informed consent, patients data and serum sample; and describes psychiatric population who participated at this study.

Abreviaturas

13c-RA	Ácido 13-cis retinoico	PCB	Bifenilos policlorados
9c-RA	Ácido 9-cis retinoico	PGB	Pregabalina
AhR	Receptor arilo de hidrocarburos	PI3K	Fosfoinositol 3-quinasa
ADH	Alcohol deshidrogenasa	PPAR	Proliferador de peroxisomas activados
atRA	Ácido all-trans retinoico	PXR	Receptor X de pregnano
AVP	Ácido Valproico	RA	Ácido retinoico
BAT	Tejido adiposo pardo	RAL	Retinaldehído
BCO-I	B,b-caroteno-15,15'-monooxygenasa	RALDH	Retinaldehído deshidrogenasa
BPA	Bisfenol A	RAR	Receptor de ácido retinoico
CAR	Receptor constitutivo de aldosterona	RARE	<i>Retinoic acid response elements</i>
CBZ	Carbamazepina	RBP	Proteína de unión a retinol
CEIC	Comité ético de Investigación de ensayos clínicos	SCARB-I	Receptor <i>scavenger</i> clase B, tipo I
ChREBP	Elementos de respuesta a carbohidratos	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
CI	Consentimiento informado	SOCS-3	Supresores de señales de citoquinas tipo 3
CIE-10	10ª clasificación internacional de enfermedades	SREBP	Elementos reguladores del esteroil
CRAB	Proteínas de unión al ácido retinoico celular	STATs	Transductores de señal y activadores de la transcripción
CRBPs	Proteínas de unión a retinol celular	STRA6	Receptor de vitamina A (Stimulated by retinoic acid 6)
CV	Cardiovascular	T4	Tiroxina
CYP	Citocromos P450	TBP	Transtorno bipolar
DDD	Dosis Diaria Definida	TG	Triglicéridos
DT2	Diabetes tipo 2	TMG	Trastrono metnal grave
ESQ	Esquizofrenia	TRs	Receptores de tiroxina
FABP5	Fatty acid binding protein 5	TTR	Transtiretrina (Prealbúmina)
FDA	Food and Drugs Administration	UGT	UDGP-glucuroniltransferasa
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular	VDR	Receptor de vitamina D
FXR	Fernesioide X receptor	VitA	Vitamina A
GLUT2	Transportador de glucosa tipo2	VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4	WAT	Tejido adiposo blanco
HDL	Lipoproteínas de alta densidad		
HTA	Hipertensión arterial		
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina		
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada		
JAK2	Janus Kinasa 2		
LDL	Lipoproteínas de baja densidad		
LRAT	Lecitin-retinol aciltransferasa		
LXR	Receptor X hepático		
MDR1	Multidroga transportador, glucoproteína-P		
NEFA	Ácidos graso no esterificados		
NEFA	Ácidos grasos no esterificado		
NFGI-B	Receptor factor inducible de crecimiento nervioso		

Antecedentes

Generalidades de los retinoides y su metabolismo

Los retinoides son una clase de compuestos terpénicos formados por cuatro moléculas de isopreno unidas entre sí que pueden ser formalmente derivados de un compuesto monocíclico que contenga cinco enlaces carbono-carbono y un grupo funcional en el extremo R^1 como se muestra la **figura 1**. Actualmente dentro de los retinoides se incluyen los compuestos con una cierta actividad biológica asociada a la vitamina A (VitA)² que no tienen porqué tener una relación estructural con esta.

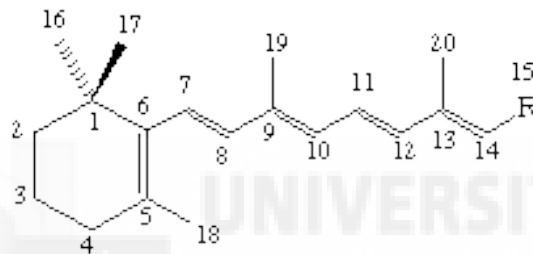


Figura 1: Estructura general de los retinoides con su numeración de carbonos según la IUPAC-IUB, 1981 (IUPAC-IUB 1983)³.

Los retinoides son compuestos muy liposolubles y algunos son altamente sensibles al oxígeno y a agentes oxidantes que pueden causar isomerización y degradación de estas especies². Por definición, la VitA es el *all-trans*-retinol o simplemente retinol, pero es habitual englobar dentro de este término a los ácidos retinoicos, retinil ésters y otros metabolitos⁴ (ver figura 2). En este trabajo, la VitA se considerará como aquellos retinoides endógenos.

El ácido retinoico (RA) regula cerca de 500 genes⁶ y está implicado en muchos procesos fisiológicos como en la diferenciación celular, apoptosis, reproducción, respuesta inmunitaria^{7,8}, metabolismo energético⁹ y en el desarrollo fetal¹⁰; en especial en el desarrollo del sistema nervioso central¹¹. El RA presenta varias isoformas, pero clásicamente los de mayor importancia son el ácido *all-trans* retinoico (atRA), y el ácido 9-*cis* retinoico (9c-RA).

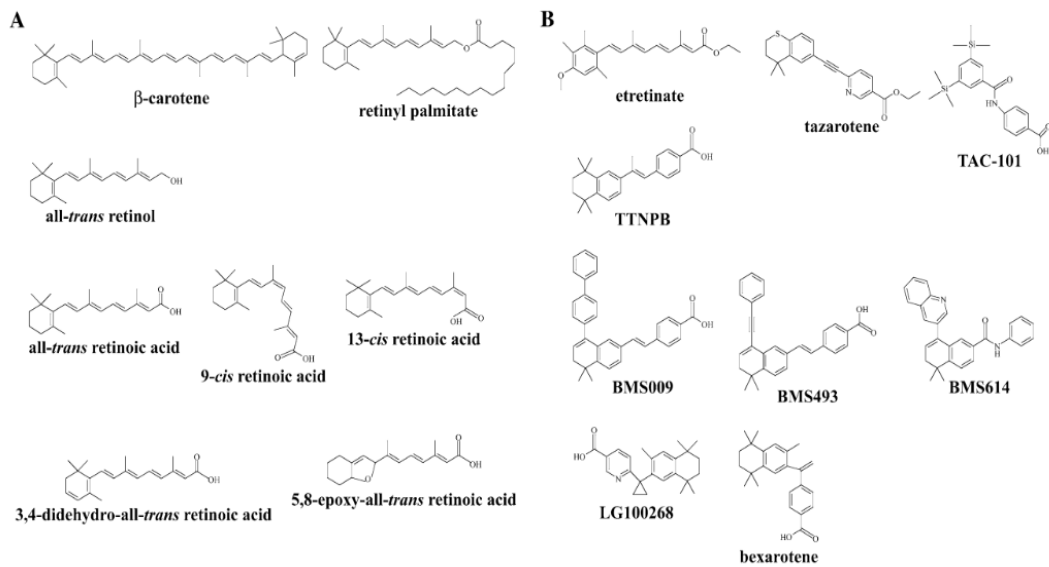


Figura 2: A la izquierda (A) los retinoides naturales y sus metabolitos. A la derecha los retinoides sintéticos tanto agonistas como antagonistas de los receptores retinoides (extraída de Theodosiou et al. 2010)⁵.

Los animales obtienen la VitA principalmente a partir de la dieta. La carencia de VitA se considera el déficit nutricional más amplio en la pobreza y en países del tercer mundo y cursa con problemas dérmicos, xeroftalmia, anemia ferropénica y susceptibilidad a las infecciones¹². Inusualmente, la sobredosis de VitA puede cursar con toxicidad hepática, del sistema nervioso central, osteomuscular y cutánea¹³.

Los retinoides son teratógenos clásicos y depende de la dosis y la etapa del desarrollo en la que se suministran. En etapas tempranas se ven alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) y cardiovascular (CV); en las etapas tardías da lugar a defectos genéticos en los miembros superiores e inferiores, el tracto genitourinario y el paladar. Los retinoides están clasificados por la FDA, en la categoría X; tales como la isotretinoína (13c-RA, antiacné), acitretina (antipsoriásicos sistémicos) y retinol (suplementos)¹⁰.

Absorción y almacenaje

La VitA se obtiene en el intestino delgado a partir de tres formas principales: Carotenoides, retinol y ésteres de retinilo. Los carotenoides, pasan al interior de los enterocitos a través del *receptor scavenger clase B, tipo I* (SCARB1) y son

transformados por la *b,b*-caroteno-15,15'-monoxigenasa (BCO-I) a retinaldehído (RAL). El RAL puede pasar de forma reversible a retinol mediante dos familias de enzimas: La *alcohol deshidrogenasa* (ADH) y la *deshidrogenasa-reductasa de retinaldehídos de cadena corta* (SDR)⁶.

Los ésteres de retinilo pasan en el lumen a retinol por la acción de las lipasas pancreáticas y por la proteína relacionada con la lipasa tipo 2. El retinol atraviesa por difusión pasiva al interior del enterocito; no está bien claro si este es el mecanismo debido a que se ha visto que este transporte es parcialmente saturable, aunque no se ha descubierto aún ninguna proteína transportadora⁶.

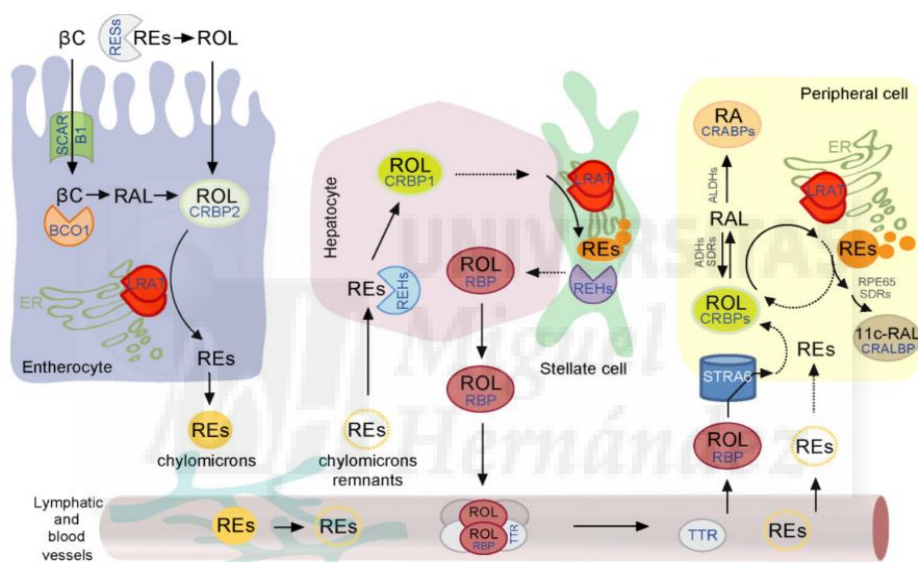


Figura 3: Resumen de la absorción, distribución y almacenaje de los retinoides. (Chelstowska S et al. 2016)⁶. Ácido Retinoico: RA; Alcohol deshidrogenasa (ADH); *b,b*-caroteno-15,15'-monoxigenasa: BCO1; Beta-caroteno:βC; Retinaldehído: RAL; Retinol: ROL; Lecitin-retinol aciltransferasa: LRAT; Retinil éster: RE; hidrolasa de ésteres de retinilo: REH; Proteína de unión al retinol: RBP; receptor scavenger clase B, tipo I: SCARB1; deshidrogenasa-reductasa de retinaldehído de cadena corta: SDR; Proteínas de unión al ácido retinoico celular: CRBP; Retinaldehído deshidrogenasa: RALDH.

Dentro del enterocito, el retinol se une a *proteínas de retinol celular de tipo II* (CRBP-II) y llevan el retinol a la *lecitin-retinol aciltransferasa* (LRAT) para ser esterificada, además de que puede proteger al retinol de la degradación o conversión a otro retinoide⁶.

Los retinoides absorbidos (ésteres de retinilo o retinol) son secretados a la linfa formando parte de los quilomicrones que viajarán por sistema circulatorio portal hasta el hígado. Aproximadamente el 70% de los quilomicrones remanentes son tomados por el hígado para el almacenaje de la VitA⁴. En el hígado, los ésteres de retinilo son hidrolizados a retinol mediante varios enzimas hidrolasas de éster de retinilo (REHs) como carboxilesterasas, lipasa hepática o carboxil-ester lipasa⁶.

Distribución por el organismo

El retinol se une a la *proteína de unión a retinol* (RBP, llamada también RBP4) que tiene un papel fundamental en el transporte por el sistema circulatorio, puesto que evita su degradación. Además, las concentraciones plasmáticas de RBP se encuentran altamente reguladas y mantenidas constantes cerca de 2µM independientemente de la ingesta diaria de VitA. Los complejos retinol-RBP son secretados al plasma y pueden estar unidos en la mayoría de las veces con la transtiretrina (TTR, conocida también como prealbúmina) en proporción 1:1, evitando la filtración glomerular de los complejos RBP-Retinol. La TTR es una proteína que se sintetiza principalmente en el hígado y plexo coroideo en el cerebro; está implicada en el transporte sanguíneo de tiroxina (T4) y en el funcionamiento del sistema nervioso. No está claro con exactitud dónde se forma en complejo Retinol-RBP-TTR, pero se cree que su ensamblaje tiene lugar en los hepatocitos^{5,6}.

Casi el 80% del retinol y éster de retinilo son almacenados en el hígado, gran parte son repartidos en las células de Ito que expresan altamente CRBP-I y LRAT. Los órganos de alta demanda de retinoides como los pulmones, riñones o intestinos almacenan el resto en inclusiones citoplasmáticas o gotículas. Otros retinoides como ciertas isoformas del RA; atRA, 13-cis o 9-cis-RA se encuentran en el plasma en concentraciones nanomolares que pueden estar transportados unidos a albúmina y sus niveles fluctúan con la ingesta de VitA⁵.

Las RBP al llegar a la superficie celular del tejido diana interactúan con los receptores SRTA6 (*Stimulated by retinoic acid 6* o receptor de RBP), lo que

permitirá que el retinol difunda a través de la membrana celular (mecanismo aún por dilucidar) hasta las CRBPs que permitirán la esterificación por LRAT para su almacenaje. Posteriormente el retinol pasa a RAL por acción de la ADH citosólicas o por SDR microsomales. Finalmente, el RAL pasa irreversiblemente a RA por la retinaldehído deshidrogenasa (RALDH) y formarán un complejo con las proteínas de unión al ácido retinoico celular tipo I y II (CRAB I y II), que introducirán el ácido retinoico al interior del núcleo para iniciar su señalización por los receptores nucleares ^{5,6}.

Catabolismo del ácido retinoico

Para que haya un control de los niveles de retinoides en el interior celular es necesario que haya un balance entre síntesis y degradación. La eliminación del RA se consigue en dos fases: Primeramente, mediante reacciones de fase I por ciertas familias de citocromos P450 (CYPs); seguidos de reacciones de conjugación o de fase II. La oxidación del atRA es elevada de forma específica por los CYP26A1, 26B1 y 26C1 siendo los dos primeros de gran importancia durante el desarrollo fetal y el tercero en el adulto tenido una mayor selectividad por el 9c-RA¹⁴. De forma menos específica, la oxidación del atRA puede ser llevada por CYP no específicos como el 1A2, 2C9 o 3A4¹⁵.

Reacción	CYPs específicos	CYPs no específicos
Retinol → RAL	-	CYP1A1; CYP1A2 CYP1B1; CYP3A4
RAL → RA	-	CYP1A1; CYP1A2; CYP1B1; CYP3A4
RA → Metabolitos oxidados	CYP26A1; CYP26B1 CYP26C1	CYP1A1; CYP1A2; CYP2A6; CYP2B4; CYP2B6; CYP2C8; CYP2C9; CYP2C39; CYP3A4 CYP3A7.

Tabla 1: Resumen de los CYPs implicados en el metabolismo de los retinoides (adaptación de Shmarakov 2015)¹⁵.

Pese a que estén implicados en la eliminación del RA, los CYPs no específicos pueden actuar en las vías de la transformación del retinol al RAL y al RA teniendo un papel en la ruta metabólica de la VitA. No obstante, en los estudios que se corroboraron estos hallazgos las concentraciones de los CYP eran altas y se cuestionan si tienen algún papel en el metabolismo de la VitA¹⁵. En cuanto a las reacciones de fase 2, los metabolitos oxidados del RA son conjugados por la UGDP-glucuroniltransferasa (UGT) aumentando la polaridad de los compuestos para ser eliminados por la orina. En humanos la UGTs 1A8 y 2B7 son las encargadas de la glucuronidación de atRA, 4-oxo RA, 4-hidroxi RA, y del 5,6-epoxiRA¹⁶.

La señalización del ácido retinoico

El RA ejerce su función a través de la unión de dos tipos de receptores nucleares (NR): El receptor de ácido retinoico (RARs) y el receptor X retinoide (RXRs). Se conocen tres RARs y RXRs (α , β y γ). Poseen tres lugares de unión: Para la unión al DNA, para formar dímeros y un sitio alostérico. Los ligandos atRA y 9c-RA se unen con una gran afinidad al RAR, siendo estos dos los principales ligandos endógenos. Mientras que los RARs tienen afinidad por el atRA y por metabolitos como el ácido 9-cis-4-oxo-13, 14-dihidroretinoico, los RXRs se unen preferentemente los ácidos 9-cis-13 y 14-dihidroretinoico, aunque se ha visto que otros retinoides pueden estar implicadas en la activación de RXRs⁴ y también ácidos grasos como el ácido docosahexaenoico. El RXR se suele considerar un receptor promiscuo pues muchos ligandos son capaces de mostrar agonismo parcial¹⁷.

El RXR forma heterodímeros con el RAR, y otros receptores nucleares (NR). Los dímeros de NR/RAR se unen a unas secuencias específicas abreviadas como RARE (*retinoic acid response elements*). Los receptores retinoicos en ausencia de ligandos se encuentran unidos a los RARE como correpresores nucleares silenciando genes asociados con el metabolismo de la VitA (CYP26, CRABs, CRBPs) o genes implicados en la morfogénesis (*Hoxa1*, *JUN*, *TG β*). La presencia de un ligando activo en los receptores retinoides causa un cambio

conformacional que permite la disociación del receptor y generar nuevas superficies para la adhesión de los cofactores⁵. El RXR forma homodímeros encargándose de su propia vía metabólica y forma heterodímeros con un tercio de las 48 superfamilias de NR, considerándose como un receptor central¹⁸.

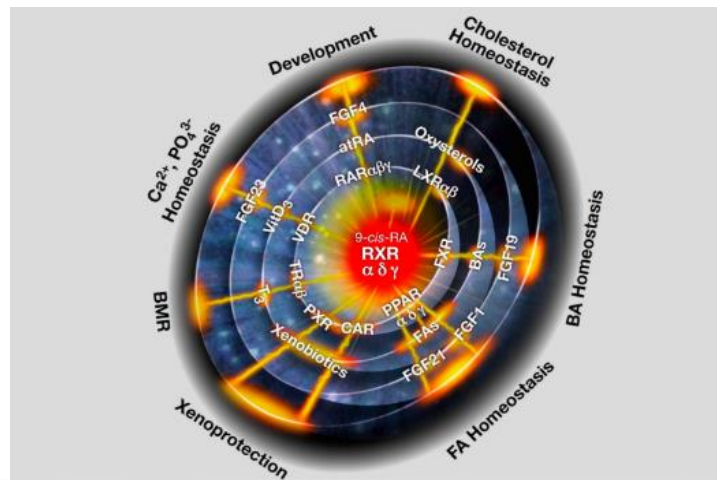


Figura 4: Mediación entre los RXRs con otros sistemas de señalización implicados en la homeostasis (extraído de Evans et al. 2004)¹⁹

El receptor RXR puede formar heterodímeros “permisivos” y “no-permisivos”. RXR forma heterodímeros “permisivo” con los receptores proliferadores de peroxisomas activados (PPARs), el receptor x hepático (LXR), y receptor X ferne-soide (FXR). Esto quiere decir que pueden ser activados indistintamente por ligandos de RXR o su NR emparejado, y son activados con mayor potencia en presencia de ambos ligandos. Cuando forma un heterodímero “no-permisivo” como en el caso de los receptores de tiroxina (TRs), receptor de la vitamina D (VDR), con el receptor constitutivo de aldosterona (CAR) o receptor X de preg-nano (PXR) la unión del ligando al RXR no inicia la transcripción; solamente cuando se une el ligando a su NR compañero, comportándose como un “compañero silencioso” (“*silent partner*”)²⁰. Pese a que no tenga una función aparente, la “no-permisividad” de estos heterodímeros puede que se deba al ambiente ex-perimental; puesto que en el ambiente celular el RXR se encuentra unido a co-represores y no separado. En los TRs se ha visto que la presencia de 9c-RA la transcripción es mayor postulándose que el RXR activado tiene la función de

disociar el correpresor y recolectar coactivadores²¹. Encontramos que el RXR en cooperación con VDR, que formaban un dímero no-permisivo, parece tener una gran importancia en la homeostasis del calcio y la remodelación ósea¹⁸, aunque por mecanismos desconocidos.

Hay otros mecanismos en los que los RARs tienen una actividad extracelular en la que son capaces de activar la cascada de señalización por quinasas como por la vía de la proteína Gαq, fosoinositol 3-quinasa (PI3K) o p42/44MAPK⁵. Aunque los retinoides tienen un papel extenso, este trabajo se centrará en el metabolismo energético y en su disrupción.

Los retinoides y el metabolismo energético

La disrupción del metabolismo de la VitA se ha visto asociada a patologías metabólicas. Descenso en los valores de retinoides plasmáticos se han asociado a la obesidad^{22,23}, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia²⁴, síndrome metabólico²⁵, esteatosis hepática²⁶ y pancreatitis^{27, 28}; aunque hay casos en los que estas asociaciones tienen ciertas controversias²⁹.

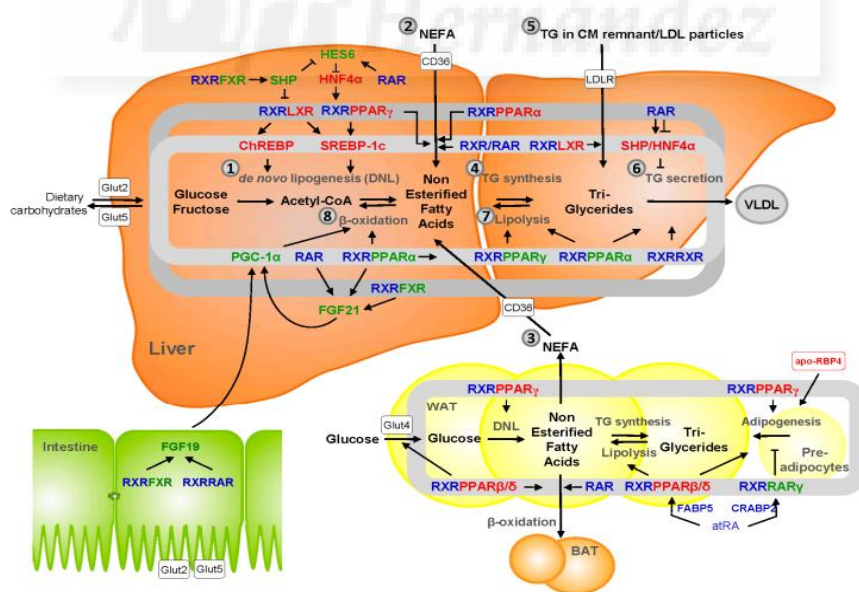


Figura 5: Esquema explicativo del metabolismo de los lípidos y la VitA. En gris claro se representan las regulaciones transcripcionales directas; en gris oscuro las indirectas. Se representan los factores que promueven la lipogénesis (en rojo), y la lipólisis (verde). NEFA: ácidos grasos no esterificados; WAT: Tejido adiposo blanco; BAT: Tejido adiposo pardo. (Extraído de Saeed et al. 2016)²⁵.

La modulación del balance energético por los retinoides a nivel hepático está regulada por los PPARs y el LXR (ver **figura 5**). En presencia de ligandos retinoides (9c-RA y ácido docosahexaenoico) junto con el aumento del nivel de lípidos tras la ingesta movilizará las vías del PPAR y LXR para gestionar el exceso de lípidos. Los mecanismos serían a nivel de la síntesis de TG y síntesis de *novo* (modulación de los elementos reguladores del estero [SREBP] y de respuesta a carbohidratos [ChREBP]); absorción de los ácidos grasos no esterificados de quilomicrones por el hígado y el tejido adiposo (regulación de la transcripción de CD36); absorción de triglicéridos (TG) desde los quilomicrones remanentes y LDL (promoción de los receptores LDL); formación de VLDL (inhibición de la apo-CIII); lipólisis de triglicéridos y la β -oxidación. La señalización mediada por los RAR activados por el atRA u otro ligando sintético inducen la supresión de los ácidos grasos no esterificados (NEFA). En cambio, la activación de los RXR dímeros RXR/PPARs/LXR o FXR inducen la acumulación de lípidos en el hígado²⁶. El atRA tiene la cualidad de suprimir la adipogénesis y promover la lipólisis en los adipocitos ya diferenciados mediante las proteínas transportadoras celulares CRAB-II y FABP5 (*fatty acid binding protein 5*), encargadas respectivamente de llevar al atRA a los dímeros RXR/RAR γ y RXR/PPAR β/δ .

El eje CRAB-II/RXR/RAR γ induce la expresión de inhibidores de la diferenciación de adipocitos como SOX9 que aumentará la expresión, por ejemplo, del factor *Krupple-like tipo 2* (KLF2) que hará de potenciador de proteínas como SREBP1c, PPAR γ , RAR γ y CRABP2. Los CRABP2 junto con la ruta FABP5-RXR/PPAR β/δ inducen a la lipólisis, la β -oxidación y la promoción la transcripción de los *transportadores de glucosa tipo 4* (GLUT4). El RAL además inhibe la activación RXR/PPAR γ y activa la termogénesis²⁶.

Complementariamente, referente al tejido adiposo, el metabolismo y transporte de la VitA tiene puntos en común con la cascada metabólica de la insulina. Por una parte, se ha visto *in vivo* que el atRA reduce los niveles de TG e insulina plasmática en ratones²⁵. Por otra parte, la unión de las RBP a los receptores STRA6 de los adipocitos activa una cascada metabólica mediante la *Janus*

Kinasa 2 (JAK2) y los supresores de señales de citoquinas tipo 3 (SOCS-3). JAK2 activará el transductor de señal y activador de transcripción de señal (STATs) aumentando la transcripción del gen PPAR γ que promueve la adipogénesis; (figura 6) SOCS-3, por otra parte, inhibirá la respuesta de los receptores de insulina y leptina desencadenando en resistencia a la insulina y resistencia a la leptina por vía de la sobreactivación de STAT en el adipocito³⁰.

No solamente estarían implicados los metabolitos activos de la VitA en el metabolismo, sino que los propios mecanismos de transporte del hígado a los tejidos (STRA6 y RBP4) tienen un papel en la resistencia a la insulina y posiblemente podrían tenerlo en la resistencia a la leptina. Esto aporta mejor conocimiento sobre la asociación entre la insulinoresistencia y la obesidad³¹. Se conoce que tener un nivel elevado de RBP4 séricas está asociada a la resistencia insulínica tanto en modelos animales³² como en humanos, y que está más acentuada con antecedentes familiares de Diabetes tipo 2 (DT2)³³; aunque hay cierta controversia debido a que hay datos contradictorios en cuanto a su asociación con la DT2, la obesidad, al exceso de grasa visceral o a la inflamación³⁴.

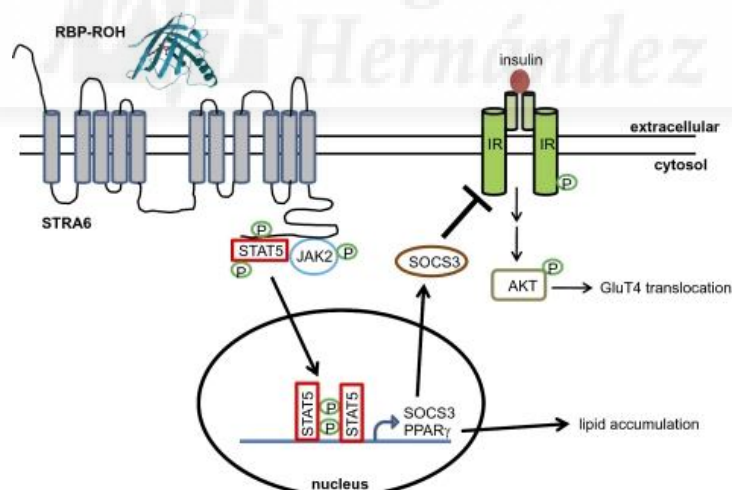


Figura 6: Representación de cómo RPB y STRA6 es capaz de inhibir la cascada de señalización de la insulina (extraído de Berry DC, et al. 2011)³⁰. AKT: Proteína quinasa B; GluT4: Transportador de glucosa 4; RBP-ROH: Complejo RBP-Retinoi; STAT5: Transductor de señal y activador de la transcripción 5; SOC3: Supresores de señales de citoquinas tipo 3; IR: Receptor de insulina; JAK2: Janus Kinasa 2 PPAR γ : Receptores proliferadores de peroxisomas activados γ ; STRA6: Receptor vitamina A.

La señalización de los retinoides puede influir en su funcionalidad celular a nivel de las células α excretoras de glucagón, de las células β excretoras de insulina y de las células estrelladas pancreáticas (CEPs): El atRA parece tener un efecto pro-insulínico haciendo que aumente la excreción de insulina, aumenta la expresión de GLUT2 y se inhiba la excreción de glucagón, siendo el RAR α el implicado en esta vía. Por otro lado, el 9c-RA parece inhibir la expresión de GLUT2 y la glucocinasa desencadenando una inhibición de la excreción de insulina (hay también evidencias que demuestran lo contrario) a través de los receptores RXR. También parecen estar implicadas las RBP, las CRBP-I y las TTR (RBP4 y las CRBP-I se expresan en las células β , mientras que la TTR en las células α), las CRABPs, las RDHs, el CYP26A1 y otros receptores retinoicos (RAR β , RXR β) que tendrían su papel en las células β en el adulto, así como en el desarrollo de las células β durante la gestación³⁶

En resumen, sería una forma compleja, pero coordinada de distribuir la energía a tejidos de alta demanda energética y almacenar las reservas energéticas a largo plazo tras la ingesta de nutrientes. Conocer mejor estos mecanismos pueden dirigir el desarrollo de nuevos fármacos para tratar enfermedades metabólicas. Ya se conocen en el mercado agonistas del PPAR γ y ya se han aceptado agonistas de los FXR como el ácido ursodeoxicólico³⁶. Por el momento, los agonistas RXR como el bexaroteno (**figura 2**) no parecen ser un tratamiento para las metabolopatías al causar hipertrigliceridemia, pero sí para el tratamiento de ciertas neoplasias³⁷.

Psicofármacos, aumento de peso, alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en la enfermedad mental.

Dentro del trastorno mental grave (TMG) se engloban los trastornos esquizofrénicos, esquizoafectivo, depresión mayor, bipolar, obsesivo compulsivo entre otros. La población con TMG tienen una alta mortalidad, con unas expectativas de 10 a 20 años menos respecto a la población general por enfermedades físicas estables, principalmente cardiovasculares y respiratorias^{39,40}. Se suele hablar de una mortalidad de 2 a 3 veces mayor, siendo principalmente los problemas

cardiovasculares por causas prevenibles a las que se le suma el de las que envuelven a la propia enfermedad⁴¹. Los pacientes con trastorno bipolar (TBP) tienen aproximadamente 2 veces más posibilidades de desarrollar DT2. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más prevalentes en la esquizofrenia (ESQ) son el tabaquismo (71%), hipercolesterolemia (66%), hipertrigliceremia (26%), e HTA (18%) y diabetes (5%)⁴². Hasta un 75% de los pacientes de ESQ mueren por una coronariopatía (comparado al 33% en población general)⁴⁰.

Hay una discusión acerca de si el desarrollo de estos FRCV es debido a la propia enfermedad (sedentarismo, tabaquismo y otras drogodependencias o alimentación inadecuada), factores genéticos, por el desarrollo de la enfermedad³⁹ o por el sistema sanitario; pues, pesar de su alto riesgo, sus oportunidades de cribado son inferiores a la población general. Los tratamientos de la hipertensión arterial, diabetes o dislipidemias son poco frecuentes en el trastorno mental severo y el abordaje de estos pacientes está poco consensuado⁴¹. No obstante, en la bibliografía hay diversos trabajos centrados en la evaluación y el tratamiento de las alteraciones metabólicas^{41,42,43,44}. Los psicofármacos además son un agente causal de los trastornos metabólicos⁴¹. Este apartado revisará los aspectos más relevantes.

Los antipsicóticos de atípicos son los que más se han asociado como una causa importante del desarrollo de la diabetes y el síndrome metabólico; se ha registrado extensamente sobre esta relación, pero no hay antipsicótico que posea cambios en la glucemia o en la ganancia de peso de carácter neutro. Otra consideración además del tipo de antipsicótico es el tiempo que lleva siendo administrado. No obstante, factores individuales como la edad y la variabilidad genética son factores importantes que destacar: Los pacientes jóvenes muestran mayor susceptibilidad a los cambios metabólicos. La olanzapina, la clorpromazina y la clozapina se consideran los mayormente asociados al aumento de peso y al desarrollo de la DT2, seguidas por la quetiapina y el aripiprazol cuyos cambios son moderados⁴⁵. El tiempo en el que se observa un cambio significativo en el peso y en la glucemia depende de cada antipsicótico: Desde 12 semanas para la olanzapina⁴⁶ hasta 42 a 46 meses en el caso de la clozapina⁴⁴. La olanzapina

y la clozapina además se han asociado a un mayor aumento de los TG y LDL plasmáticos con un descenso del HDL. La muerte CV puede verse incrementada por la prolongación del intervalo QT. También la osteoporosis, altamente prevalente en la ESQ, puede ser a causa de la hiperprolactinemia secundaria al uso de la risperidona, paliperidona o amisulprida y otros³⁹.

Los antidepresivos también son considerados factores etiológicos de la ganancia de peso y la diabetes. Según un meta-análisis, la diabetes y el uso de antidepresivos se asoció con un HR 1.68 (1.17-2.40; P=0.05), aunque la diabetes y la depresión sin tratar obtuvo un HR de 1.56 (0.92-2.65; P=0.09)⁴⁷. La clasificación tradicional es que el uso de los tricíclicos causa DT2 mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pero no es para nada cierto. Los antidepresivos como la amitriptilina, mirtazapina (tricíclicos) y paroxetina (ISRS) tanto en uso corto plazo (de 4 a 7 meses) como a largo plazo (>8 meses) causan un aumento significativo de peso. Por otra parte, el bupropion (relacionado con las anfetaminas) y la fluoxetina (ISRS) parecen reducir el peso de los pacientes a corto plazo, siendo transitorios los cambios de la fluoxetina⁴⁸. Curiosamente hay estudios del efecto hipoglucemiante de la fluoxetina y el bupropion, siendo estos recomendados para el tratamiento de la depresión cuando se cursa con diabetes⁴⁹.

El aumento de peso causado por el litio está documentado desde hace décadas. Curiosamente, el aumento de peso se asocia con la dosis, causando pérdida de peso en concentraciones plasmáticas menores de 0.8mmol/L con una media de 10kg entre 6 y 10 años⁵⁰. Además del aumento de peso junto a dislipidemias está el hipotiroidismo, aunque los pacientes de TBP con otros tratamientos también lo desarrollan con gran frecuencia⁵¹.

El ácido valproico (AVP), la pregabalina (PGB) y la carbamazepina (CBZ) están asociados con una ganancia significativa de peso, mientras que el topiramato se asocia a la pérdida de peso. Todos estos fármacos tienen una mayor capacidad de cambio del peso dependiendo del sexo, peso inicial y duración de tratamiento. Sólo la pregabalina parece tener una relación dosis-dependiente. Los

cambios de peso más grandes ocurren con el uso del valproico apareciendo a los 3 meses y llegando a su máximo a los 6 en el 10% de los tratados, además de causar hiperinsulinemia⁵²

El mecanismo por el cual los psicofármacos alteran el metabolismo energético sigue siendo poco claro. En general, se debe a la alteración a nivel de la neurotransmisión como en el caso de la serotonina, dopamina, histamina y receptores muscarínicos en el caso de neurolépticos o del GABA en estabilizadores del ánimo. Por otra parte, se encuentra en el aumento de la leptina y descenso de la adiponectina causando aumento del apetito que parece ocurrir tanto en el litio⁵³ como en antipsicóticos⁴³ y en el caso del AVP⁵². En el caso de los antipsicóticos se ha encontrado sobreexpresión del elemento SREBP que aumentaría el nivel de leptina causando “resistencia a la leptina”⁴³, aunque se cree que puede haber una inhibición de la cascada de señalización celular de la respuesta a la insulina y a la leptina entre la activación de los receptores D₂^{54,55}.

Visto lo anterior se plantea la posibilidad de que los pacientes con TMG tengan alguna alteración en el metabolismo de la VitA. Para ello, primeramente, hemos de conocer evidencias de que existan compuestos capaces de alterar la homeostasis de los retinoides.

Disrupción endocrina que afecte a la VitA.

Son conocidos ciertos contaminantes, pesticidas y medicamentos que tienen capacidad de alterar la homeostasis de los retinoides y causar enfermedades metabólicas⁵⁶. Los compuestos exógenos capaces de alterar procesos endocrinos generando efectos adversos se conocen como xenobióticos o disruptores endocrinos. Estos compuestos actuando a nivel de ciertos receptores nucleares o alterando los niveles de hormonas en plasma⁵⁷

Las dianas xenobióticas directas tendrían que actuar a nivel del metabolismo de la VitA como inhibición/inducción de ciertas enzimas (SDR, LRAT, REH...), alteración de las proteínas encargadas de la distribución (RBP4, TTR), agonismo/antagonismo de los receptores retinoides o disrupción de CYPs y UGTs

encargados de eliminar RA. Se ha visto que los compuestos organoclorados (clordano, dieldrina y endosulfan) pueden activar los receptores RAR β y RAR γ que están encargados de la inducción del CYP26A1 aumentando la oxidación del RA. Otros compuestos como el bisfenol A (BPA), hexaclorobenceno y pesticidas diclorofenólicos o el metopreno muestran agonismo por los receptores RXR y han visto sobre expresión del gen *Hoxa1* mediante disruptores como BPA, citral o nitrofenol¹⁵.

No obstante, hay mecanismo que no son tan directos como podría creerse. Por otra parte, podrían estar implicados los dímeros RXR/CAR y RXR/FXR, que son dímeros encargados del metabolismo de xenobióticos. La activación de los dímeros CAR/RXR o PXR/RXR por agonistas (retinoico o de los otros NRs) potenciaría la expresión de CYPs, de Glucoproteína-P (*multidrug resistance protein 1*; MDR1), UGTs y del receptor aril hidrocarburo (AhR); (ver **figura 7**) que son mecanismos de protección frente a tóxicos. Los CYPs regulados por estas vías son no específicos del metabolismo del AR⁵⁸ (ver **tabla 1**).

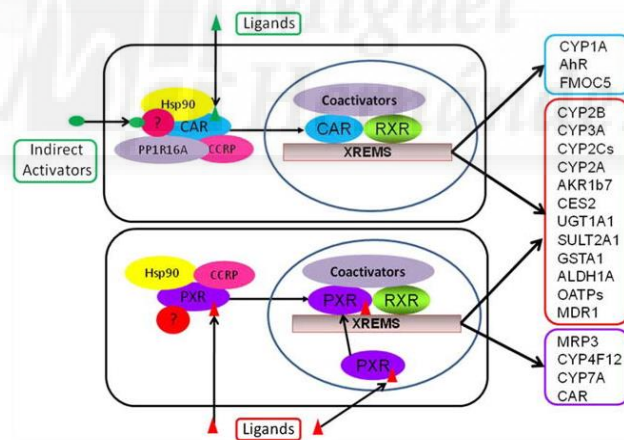


Figura 7: Representación de los dímeros PXR/RXR CAR/RXR y los genes que pueden transcribir (extraído de Tolson et al. 2010)⁵⁷.

La reducción del perfil retinoide puede deberse a la activación de dímeros RXR/CAR y RXR/FXR, cuya activación induciría los CYPs no específicos reduciendo los reservorios de VitA como en el caso del propiconazol y el 5'-hexabromophenilo (agonistas PXR) o aumentando la actividad de la glucorinidación por inducción de la UGT (caso del fenobarbital y 3,3',4,4',5,5'-hexabromodifenilo)¹⁵.

Por otra parte, los agonistas del receptor aril hidrocarburo (AhR) han podido mostrar un aumento del aclaramiento renal de retinoides ⁵⁷. El AhR tienen la capacidad de inducir los CYPs 1A1, 1A2 y 1B1 y puede ser activado por el omeprazol. Alternativamente, también puede ser explicado a partir de que los bifenilos policlorados (PCB) hidroxilados son capaces de unirse a los TTR debido a su similitud con la prohormona T4 desestabilizando el dímero TTR-RBP, lo que causa un aumento en el aclaramiento de RBP. El descenso de las RBP puede ser causado además por fallo hepático por fármacos hepatotóxicos como fenobarbital o el paracetamol¹⁵.

Así pues, hay evidencias de la disrupción retinoica por exposición ambiental, pero se hará hincapié en los medicamentos. Se conocen casos como la metildopa, prednisona, hidrocortisona, metadona, fenotiazina o fenitoína que son capaces de reducir los ésteres de retinilo almacenados en el hígado¹⁵. El fenobarbital fue capaz de reducir los niveles de RA plasmático y tisular y es capaz de aumentar la expresión de MDR1 y varios CYPs como el 3A4, mediante agonismo del PXR y CAR¹⁵. Así pues, es necesario conocer si hay evidencia de que los psicofármacos, al igual que el fenobarbital, sean causantes de disrupción retinoica.

Alteración del metabolismo de los retinoides en el trastorno mental.

En la enfermedad mental se han encontrado evidencias de alteraciones del metabolismo de los retinoides. Por ejemplo, parece que el transporte de la VitA está dañado en la enfermedad de Alzheimer. Parecen ser importantes en los mecanismos de la patología (neurodegeneración, respuesta inmune...) debido a una falta de la actividad retinoica ya sea por un descenso de la actividad de los receptores como en las proteínas implicadas en el transporte (TTR, RBP y ApoE) considerándose un punto a trabajar para el abordaje terapéutico^{59,60,61,62}. También se ha visto relación con el autismo⁶³ y en la depresión ⁶⁴.

En lo que atañe al trastorno mental grave, la ESQ parece tener una base retinoica. Se postula que el metabolismo de la VitA estaría dañado en la ESQ, sugiriendo componente genético^{64,66}. A nivel del desarrollo fetal, los riesgos de

padecer ESQ son mayores en los hijos cuyas madres tuvieron una baja ingesta de vitamina A⁶⁷. Parece que el metabolismo de los retinoides tiene un papel en el desarrollo de la enfermedad por lo que se están proponiendo agonistas retinoides para el tratamiento de la ESQ como el bexaroteno⁶⁸.

Se ha visto que en pacientes con ESQ que los niveles de TTR y ApoE (presente en los quilomicrones) en el líquido cefalorraquídeo eran menores respecto a población sana y que tras ser tratados con clorpromazina sus niveles de RBP, TTR y ApoE en plasma aumentaron: Sugiriendo que un transporte defectuoso de VitA tienen relación con la enfermedad. Otro estudio más reciente de Chen et al.⁷⁰ observó que pacientes con ESQ que cursaban con síndrome metabólico tenían mayores niveles sanguíneos de RBP4 y menores de adiponectina en comparación con los que no cursaban SM. Se encontró una correlación entre los niveles de TG y las RBP4. No se mostraron diferencias entre los tratados con haloperidol frente a clozapina, aunque los tratados con haloperidol eran más jóvenes. No se midió el tiempo de tratamiento.

Por otra parte, se ha visto en estudios con ratones^{71,72} que los retinoides tienen un papel en el síndrome extrapiramidal y en la discinesia tardía. A estos ratones se les indujo un síndrome extrapiramidal con haloperidol y mostraron mejoría al administrar agonistas de los RXRs (9c-RA y ácido docosahexaenoico), mientras en los que tenían suprimido el *receptor factor inducible de crecimiento nerviosos* (NFGI-B, conocido como Nur77 o NR4A1) sus síndromes no remitían; implicando a este receptor en el desarrollo del síndrome extrapiramidal. Esto podría tener interés en el tratamiento de los efectos adversos causados por la terapia con neurolépticos.

Otros factores como el tabaquismo podrían influir en el metabolismo de los retinoides⁷³. Se ha visto que los benzopirenos pueden hacer descender los niveles de RA en embriones de peces cebra⁷⁴ y alterar el metabolismo de la VitA durante el desarrollo embrionario⁷⁵.

Al igual que en lo expuesto con la relación entre enfermedad metabólica y enfermedad mental, la separación entre los mecanismos inherentes a la

enfermedad y las que dependen de la exposición al tratamiento en las alteraciones del sistema retinoide son difíciles de separar. Pero sin duda, tanto en la etiología como en el tratamiento, los retinoides están implicados de alguna manera en el TMG.

El proyecto de investigación del que forma parte este trabajo pretende ver si hay alguna asociación entre el uso de psicofármacos y la alteración del sistema retinoico. La idea es ver si la alteración de los niveles de retinoides puede estar relacionados con efectos adversos para esclarecer si estos pueden ser asociados a alteraciones metabólicas y si los retinoides plasmáticos o las RBPs pueden servir como biomarcadores del desarrollo de alteración metabólica. Para ello, se caracterizarán los niveles de retinoides y de las RBPs plasmáticas en suero de pacientes con TMG en tratamiento con psicofármacos.

Objetivos

Con el presente trabajo, se inicia el proyecto de investigación “Evaluación del perfil retinoide en pacientes tratados con psicofármacos que presentan alteraciones metabólicas”. En primer lugar, se plantea revisar la bibliografía publicada hasta el momento y relacionar el uso de psicofármacos con la alteración del metabolismo energético y/o la alteración del metabolismo de los retinoides, para poder identificar los psicofármacos que pueden ser disruptores retinoicos y así orientar la recogida de datos de la forma más correcta para evitar sesgos.

Por otra parte, seleccionar los pacientes para este estudio, y realizar la recogida de datos y muestras de suero; describir la población que participa en el estudio, hasta la fecha, según lo solicitado en el protocolo del proyecto. Examinar el consumo de psicofármacos, el estado bioquímico y metabólico de la población muestra del estudio. Como objetivo específico, se describirá el nivel de intervención para el tratamiento de los FRCV.

Materiales y métodos

Metodología de la búsqueda bibliográfica

Se hizo una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE/pubmed usando descriptores MeSH relacionados con la psicofarmacología (“Psychotropic Drugs”, “Antidepressive Agents”, “Antipsychotic Agents”, etc) combinándolos con el operador AND a los términos relacionados con la VitA y el metabolismo de los retinoides (“Receptors, Retinoic Acid”, “Vitamin A”, “Retinoids”, etc). Sólo se aceptaron referencias en castellano o en inglés. De forma paralela, se buscaron artículos por otras fuentes.

Participación y extracción de las muestras.

El trabajo tuvo lugar en el centro socio asistencial Dr. Esquerdo de la población de Sant Joan, Alicante. Se obtuvo el beneplácito de la Diputación de Alicante y del Comité Ético de Investigación de Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital general de San Juan de Alicante, respetando la normativa legal conforme a la Declaración de Helsinki de la AMM y las Normas de Buena práctica Clínica de la Unión Europea.

Se pidieron consentimientos informados a pacientes con una edad comprendida entre 18 y 65 años que estuviesen en el centro. Con una hoja informativa a modo de soporte se comunicaron los aspectos científicos, la voluntariedad de participación y la total libertad de ser desvinculado sin dar ninguna explicación, la protección y codificación de los datos personales y clínicos. En casos de pacientes legalmente capacitados y los tutelados por la Consellería se utilizaron las hojas de consentimiento incluidas en el protocolo del estudio.

Para conseguir el consentimiento de pacientes que legalmente eran tutelados por una persona se elaboró un consentimiento informado *ad hoc* para los tutores. Tras la obtención del consentimiento del tutor se hablaba al paciente tutelado sobre el estudio: En caso de que pudiese seguir la conversación se le pedía consentimiento, siendo su aceptación determinante para participar en el estudio.

Tras la obtención del consentimiento el muestreo se hizo aprovechando las analíticas rutinarias del centro para el seguimiento de los pacientes. Las extracciones las realizaron las enfermeras de la unidad sanitaria, extrayendo un tubo de bioquímica de 3 ml a cada uno de pacientes. Los tubos serían identificados con un código identificativo. Posteriormente, las muestras serían centrifugadas y conservadas en nitrógeno para ser trasladada para medir los retinoides plasmáticos y las RBP del plasma en el laboratorio del área de Toxicología de la Universidad Miguel Hernández de Elche para la continuación del estudio.

Recopilación de datos del historial del paciente

Los datos de las historias clínicas se obtuvieron a través de la base de datos informatizada del centro (HISCLIPA), que incluye a todos los pacientes que han estado internado en algún momento en el centro socio asistencial Doctor Esquerdo. En el caso de los pacientes a los que se le extrajo las muestras de sangre se tomaron los datos clínicos lo más próximamente posible a el día de la extracción. En caso de que aún no se hubiese extraído muestra de sangre, se tomaron los últimos datos disponibles que fuesen lo más completos, coincidiendo las analíticas con las mediciones antropométricas rutinarias en el centro. Se registraron los datos de los pacientes en hojas ya elaboradas previamente según el protocolo del estudio en formato Microsoft Word y se fueron trasladando a una hoja de cálculo Microsoft Excel. Se utilizó el programa G-stat® para el cálculo estadístico. Se hizo un estudio transversal describiendo la población. Los datos cuantitativos se expresaron en % y los cualitativos como media desviación estándar o en mediana con el 1º y 2º cuartil y extremos superior e inferior.

En las variables demográficas se recopilaron sexo, edad, estado civil, nivel de instrucción tipo de ingreso, situación legal y tutor. En las variables de antecedentes patológicos se midió el consumo de drogas (incluyendo al tabaco), antecedentes de enfermedad orgánica (según categoría CIE-10), y el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica según la 5ª edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5).

Las variables del consumo de psicofármacos se presentaron en *Dosis Diaria Definida* (DDD) especificadas por la *Organización Mundial de la Salud*. Los medicamentos psiquiátricos se clasificaron según la nomenclatura anatómica patológica (ATC) en los siguientes grupos: Antipsicóticos (N05A), litio (N05AN), anti-convulsivos (N03 exceptuando el clonazepam), antidepresivos (N06A), ansiolíticos (N05B, incluyendo el clonazepam), antiparkinsonianos (N04), antiedad (N06D) y otros (N07). A partir de la DDD de antipsicóticos se cualificaron en dosis altas (>1.5DDD) y dosis excesivas (>2DDD) que serían dosis superiores a las recomendadas; especificándose si consumían antipsicóticos típicos, atípicos o ambos tipos. Se especificó si los pacientes consumían AVP dentro del grupo “anticonvulsivos”.

Además, se añadieron otros fármacos de variables que podrían influir en los valores metabólicos: Fármacos antidiabéticos (biguanidas, sulfonilureas, insulinas...), hipolipemiantes (estatinas, fibratos, sequestradores de ácidos biliares...). También se incluyó como variable si los pacientes estaban en un plan de pérdida de peso establecido por el centro.

En las variables antropométricas se tomaron el IMC, perímetro abdominal, frecuencia cardíaca y valores de tensión arterial. En las variables bioquímicas se tomó el perfil de colesterol total, TG, LDL y HDL. Para el diagnóstico dislipidemia, perímetro abdominal alterado y el síndrome metabólico se ajustaron al riesgo CV de forma individualizada utilizando los criterios de *The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (2002)*⁷⁶. Para establecer los diagnósticos de diabetes se aplicaron los criterios de la *American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2018*⁷⁷ para el diagnóstico de obesidad según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷⁸, para HTA los de la guía de la *Sociedad Europea de Hipertensión de 2018 (ESH-2018)*⁷⁹. En el caso de que un paciente tomase antihipertensivos o antidiabéticos, se les adjudicó el diagnóstico de HTA o diabetes. Se calculó el riesgo de mortalidad CV a los 10 años con las tablas de *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* calibradas para la población española⁸⁰.

Resultados

Hay evidencias de disrupción retinoica asociada a psicofármacos.

Neurolépticos

En la literatura se han encontrado evidencias de que el flupentixol y la trimeprazina son inhibidores de REH *in vitro*⁸¹. La trimeprazina es considerada un antipsicótico, (se usa en España para la rinitis alérgica⁸²) mostró capacidad de aumentar el retinol libre en el hígado en ratas *Brown Norway*⁸³. En el caso del flupentixol, un antipsicótico estructuralmente derivado de los tioxantenos que se comercializa en España en combinación con melitraceno con la indicación de antidepresivo⁸⁴, se observó que reducía los niveles de retinol plasmático, aumentaba el IMC en $\geq 13\%$ y reducía los reservorios de VitA en el hígado de forma significativa; concretamente los ésteres de palmitato y oleato de retinilo, aunque dentro de los niveles normales. El flupentixol era capaz de inducir la actividad REH hepático por mecanismos de inducción enzimática *in vivo* como un mecanismo compensatorio haciendo que la eliminación aumentara.

Con respecto a la olanzapina Faghihi et al. monitorizaron a 37 pacientes psiquiátricos que fueron tratados por primera vez o nuevamente con olanzapina, haciéndose una toma al inicio y otra a los 3 meses de parámetros bioquímicos, medidas antropométricas y RBP en plasma. Casi la mitad ($\approx 49\%$) de los participantes desarrollaron síndrome metabólico los cuales mostrando un aumento de las RBP que no fue estadísticamente significativo. Se comprobó que los cambios de las RBP plasmáticos estaban correlacionados con la tensión arterial, colesterol total, los niveles de LDL, además de que los niveles de insulina eran el mejor predictor del resultado de los niveles de RBP⁸⁵. Al año siguiente, Richards M et al⁸⁷ mediante la administración del retinoide sintético AM-80⁸⁶ (un agonista de los receptores RXR α y β) fue capaz de disminuir el aumento de peso inducido por olanzapina, observándose un descenso en la ingesta de alimento sin alterar los niveles de leptina o adiponectina⁸⁴; no se midieron niveles de vitamina A ni de RBP plasmáticos.

Antidepresivos

La primera evidencia de la asociación con el metabolismo retinoico con los antidepresivos la encontramos con la venlafaxina siendo capaz de descender los niveles de RBP, pero no se vio durante las 4 semanas de uso un aumento del IMC. Paradójicamente, sí que se vio un aumento de peso con la mirtazapina, pero sin cambios en los niveles de RBP⁸⁸.

En el caso de la fluoxetina se ha visto que es capaz de inhibir las isoenzimas de los citocromos 1A2, 3A4, 2C6, 2C9 y 2C19 que están implicadas en la eliminación del RA haciendo, en teoría, que aumentara las concentraciones de este en el interior de la neurona. La inhibición de la degradación del RA se vio en ensayos con células SH-SY5Y atribuyéndole la capacidad neuroprotectora⁸⁹. Según otros ensayos hechos en ratones a los que se les había suprimido el RXR γ mostraron una reducción de los receptores D₂ y un comportamiento depresivo que podía ser normalizados con la administración de fluoxetina⁶⁴.

Anticonvulsivos

Se han observado alteraciones en perfil retinoide plasmático con el uso de anticonvulsivos. Ya en el 1995, Fex et al. encuentran que la administración de CBZ, fenitoína y AVP reducen los niveles de atRA y 13cRA plasmáticos en 80 pacientes de forma significativa. La fenitoína y la CBZ son inductores enzimáticos; pero esto no explica el porqué el AVP reduce RA plasmáticos, ya que no es un inductor⁹⁰.

En los experimentos de Gelineau-van Waes et al.⁹¹ observaron que en tejido facial fetal de ratones expuestos a fenitoína mostraban una sobreexpresión de los genes RAR α , RAR β y RAR γ , además de alterar la expresión génica sobreexpresando el factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2) o disminuyendo la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (FND). Tanto de Fex et al.⁹⁰ como de Gelineau-van Waes et al.⁹¹ comentan que la fenitoína ha mostrado capacidad teratógena en la que la disrupción retinoica puede tener un papel. También reflexionan que hay datos contradictorios, pues se observaron en trabajos similares que los pacientes tratados con anticonvulsivos tenían en plasma

niveles mayores de ácido atRA, á. 13-cisRA; o niveles mayores de los metabolitos oxidados ácidos como 13-cis-oxo y 13-cis-4-oxoRA.

Sobre el AVP se recuperaron más registros. El AVP y algunos de sus metabolitos tienen la capacidad de activar los tres subtipos de PPAR, que al fin de cuentas son receptores de ácidos grasos como eicosanoides y derivados (el AVP es un derivado de los ácidos grasos). AVP mostró la capacidad de activar de manera dosis dependiente el heterodímero PPAR δ -RXR α , pero sin unirse al PPAR δ ya que los ácidos carboxílicos con menos de 14 carbonos no pueden acceder a su sitio alostérico⁹³.

Se ha visto en embriones de pollos que el AVP es capaz de causar un descenso del 32% en la expresión de RBP4 causando una hipervitaminosis según una simulación cinética⁹⁴. No obstante, en un estudio transversal de Rauenzauner et al. practicado en humanos, los niveles de RBP no se distinguieron de forma significativa entre pacientes tratados con AVP y el grupo control⁹⁵. En este estudio, no se hizo una distinción respecto a categorías de peso o el consumo de valproato a largo plazo.

El AVP parece tener un interés en la terapia del cáncer puesto que inhibir la proliferación de ciertos carcinomas que se activan con presencia de atRA; por lo que es capaz de inhibir esta señalización^{99,100,101}. El AVP no parece ser un agonista de los receptores retinoicos, pero parece inducir el gen MDR1 (*multidroga transportador*, también ABCB1) implicado en la resistencia de ciertas neoplasias. Por el mismo mecanismo, es capaz de potenciar la expresión de ciertos CYP (2B1, 2B2 y 3A4) mediante la activación de las vías de los receptores CAR (aumentando la dimerización CAR-RXR α) y PXR⁹⁹. A su vez, durante el desarrollo fetal puede que además su capacidad de inhibir la histona deacetilasa (HDAC) sea capaz de aumentar la expresión de genes asociados a la señalización del RA durante la morfogénesis (Hoxa1, Cdx1). Esta actividad se puede revertir mediante la agregación de un pan-agonista retinoide (P19C5)¹⁰⁰. Por lo que los mecanismos del AVP parece actuar a varios niveles.

Descripción de la población de estudio.

Para el estudio se reclutaron 46 pacientes que mayormente residían en el centro por un tiempo indefinido (67%). La mediana de edad de los participantes fue de 50 años (cuartiles 1º y 2º: 43 y 57); mayormente hombres (63%). Los pacientes del estudio ingresaron al Centro Hospitalario de forma involuntaria por autorización judicial (84.8%), por orden judicial (6%) o de forma voluntaria (8.7%). 19 (41%) estaban incapacitados; encontrándose en incapacidad en trámite 2 pacientes. De los pacientes tutelados fueron o bien tutelados por una persona (61.9%) o por la unidad de tutelas de la Consellería (38.1%). Sólo se conocían el nivel de instrucción de 25 pacientes (58,7%); de aquellos, 3 pacientes (12%) no sabían ni leer ni escribir; 5 (20%) con estudios primarios incompletos y el resto tenían el graduado escolar (8 paciente, 32%) o formación ulterior. Sobre antecedentes laborales, el 63% se desconocía su situación laboral, y en el 91% no se conocían los meses trabajados. 5 pacientes (11%) habían estado detenidos o ingresados en prisión.

Los antecedentes de patologías no psiquiátricas más prevalentes en nuestra población fueron las catalogadas como “endocrinas, nutricionales y metabólicas” (39%) y “traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias” (35%), seguidas de antecedentes de “enfermedades del sistema respiratorio” (11%). El 85% habían sido diagnosticados por ESQ, 13% de trastornos de la personalidad, 11% de TBP y el 11% con antecedentes de autoagresiones o suicidio. 41% habían sido diagnosticados con 2 o más trastornos psiquiátricos. El 63% mostraban antecedentes de tabaquismo, 20% de alcohol y 17 % cannabis; el 32% no tenían antecedentes. De los pacientes con antecedentes de drogodependencia, cerca del 51% mostraron antecedentes solamente a una droga de abuso.

En cuanto al consumo de psicofármacos, 40 (87%) tomaba más de 2 clases de psicofármacos). A excepción de uno, todos consumían antipsicóticos, de los que el 57% consumía sólo de la clase típicos y el 35% consumían típicos y atípicos simultáneamente. La dosis media global de antipsicóticos fue de 2.64DDD

(DE:1.5) con el 11.1% tomando una dosis alta y el 62% tomando una dosis mayor a la máxima recomendada (>2DDD).

Grupos farmacológico	Población	DDD media (±DE)	Mediana	Cuartiles	Límites
Neurolépticos	45	2.64 (1.47)	2.7	1.33-3.54	0.33-5.75
Ansiolíticos	32	1.45 (1.35)	1.16	0.19-2.1	0.03-5
Anticonvulsivos	26	1.22 (0.78)	1	0.67-1.67	0.13-3.08
Antiparkinsonianos	15	0.36 (0.19)	0.4	0.2-0.5	0.2-0.8
Antidepresivos	12	1.83 (0.83)	2	1.5-2	0.5-4
Litio	5	0.94 (0.34)	0.9	0.87-1.13	0.45-1.35
Antidemencia	1	0.33 (0.00)	--	--	--

Tabla 2: Consumo de psicofármacos en DDD expresadas en: Media (±DE), mediana, cuartiles (inferior-superior) y límites (inferior-superior) en base a la población que los consume.

31 pacientes (32%) tomaban alguna benzodiacepina (media: 1,45DDD; DE:1.35). En cuanto a los anticonvulsivos, el 26 (56%) tomaba algún anticonvulsivo (media: 1.22DDD; DE:0.78), de los cuales 18 tomaban AVP. El consumo global de AVP fue del 40%. 12 (26%) tomaban antidepresivos, 4 tomaban litio. Sólo 2 pacientes tomaban antidemencia y otros.

SCORE*	N
0%	12
1%	10
2%	7
3%	1
4%	3
5%	0
6%	0
7%	1
Total	34

\bar{x} : 1.35%
(DE1.57)

FRCV	N con FRCV	Población	Prevalencia
Tabaquismo	29	46	63%
Sobrepeso	21	43	49%
HTA	16	45	36%
Obesidad	15	43	35%
Colesterol alto	12	43	28%
HDL bajo	12	43	28%
TG alto	8	35	23%
LDL alto	9	43	21%
Diabetes	5	44	11%

Tabla 2: A la izquierda los resultados del SCORE*. A la derecha, la prevalencia de los FRCV en base a la muestra con la información. (*Riesgo estimado (%) de mortalidad CV aterosclerótica en 10 años).

25 pacientes (54%) no recibían ningún tratamiento para la diabetes, dislipidemia, ni HTA ni estaban incluidos en un plan de peso. De todos los pacientes, 13 seguían un tratamiento para la dislipidemia (8 con estatinas y 5 con fibratos) y el 23,9% en tratamiento del HTA. Se conocían los valores de IMC de 43 pacientes,

12 con sobrepeso y 15 con obesidad. Se pudo calcular el SCORE de 34 pacientes, de los cuales sólo hubo un paciente con un riesgo alto ($\geq 5\%$) (ver tabla 2, izq.), con una media de 1.35% (DE:1.57). Las prevalencias se calcularon en base a la población de la que se disponían los datos. Se encontraron 5 pacientes con síndrome metabólico.

Discusión

Evidencias de los psicofármacos como disruptores retinoicos.

Es importante poder distinguir qué efectos se deben a la enfermedad y cuáles a la medicación; dado que sería de gran interés poder tratar la disrupción retinoide para que el paciente psiquiátrico pueda tener un mejor pronóstico⁶⁸. No obstante, no se ha estudiado el sistema retinoide en pacientes tratados con psicofármacos frente a los no tratados, a pesar de que el tratamiento no farmacológico con terapia psicoconductual está amparada por guías clínicas¹⁰¹.

Es evidente que los psicofármacos ya sea *in vivo* o *in vitro* pueden alterar el metabolismo de los retinoides. No obstante, en algunos casos no ha habido continuidad para poder identificar el mecanismo de disrupción. En algunos estudios clínicos se pudieron analizar las RBP^{70,88,94,95} y el perfil retinoide plasmático, pero no fueron tomadas simultáneamente como plantea el proyecto. La olanzapina como el antipsicótico más asociado al trastorno metabólico mostró aumentar las RBP de forma no significativa⁸⁵. Otros resultados como en el caso del flupentixol⁸¹ y la trimeprazina⁸³ han podido alterar los reservorios de VitA, pero no tienen uso como neurolépticos. No obstante, se puede deducir que compuestos similares como la clorpromazina, la amitriptalina, la levomepromazina (en el caso de la trimeprazina) o el zuclopentixol (en el caso del flupentixol) pueden tener efectos similares: El flupentixol era capaz de inducir la actividad REH *in vivo* y como otros compuestos relacionados con las fenotiazidas (v.g. la clorpromazina), podría inducir los CYP 1A1, 1A2, 2B1 y miembros de la familia 3A⁸¹. La clorpromazina ha mostrado la capacidad de aumentar la RBP y las ApoE solamente en los

pacientes que mejoraron⁷⁰. No obstante, no se tiene mucha información acerca de estos fármacos en lo que se refiere a la alteración de la homeostasis retinoica.

La fluoxetina *in vitro* mostró la capacidad de inhibir la degradación de RA. Se ha observado que la fluoxetina es capaz de reducir el peso desde las 4 semanas a los 7 meses⁴⁸ lo que puede ser explicado por este mecanismo. No obstante, con el uso crónico (>8 meses) el peso se normaliza, por lo que esta reducción temporal puede deberse a que *in vivo* hay algún mecanismo compensatorio. La mirzatapina mostró aumento de peso significativo a partir de las 4 hasta las 7 semanas; mientras que la venlafaxina lo reduce, aunque no de forma significativa⁴⁸. Deuschle et al.⁸⁶ vieron en un ensayo de 4 semanas un aumento de peso con el uso de mirtazapina sin cambios en los niveles de RBP y un descenso en las RBP en el caso de la venlafaxina. La mirtazapina puede que no influya en los niveles de RBP al menos a las 4 semanas por su antagonismo sobre varios receptores adrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos; no obstante, no se disponen de datos sobre cambios de peso durante su uso mantenido (>7 semanas)⁴⁸. Se puede hipotetizar que el descenso de RBP no pueda bajar el peso de forma significativa o que se requeriría más tiempo de estudio para observarlo.

Los antiepilépticos parecen tener mayor nivel de evidencias. En el caso de la fenitoína, por mecanismos no esclarecidos, puede que tenga que ver con la inducción enzimática de los CYP 1A2, 2B6, 2C9 y 3A4⁸⁹ haciendo descender el AR causando un aumento de la regulación de los RARs como fenómeno colateral. Se sugiere que hay una etiología común con los defectos fetales causados por la deficiencia vitamínica A, puesto que las malformaciones son muy similares al síndrome fetal por hidantoína^{90,91}. No obstante, la fenitoína tiene poco uso en el centro. La CBZ, en cambio, si es de amplio uso en el centro, pero no se encontró más que una evidencia⁹⁰. De todas formas, es acorde con la idea de la ganancia de peso significativa⁵² y puede explicarse con el aumento de la degradación del RA.

En el caso del AVP, parece afectar tanto al transporte⁹⁴ como la disposición⁹⁰ y la señalización del RA^{93,96}. Es claramente uno de los mayores agentes

antiepilépticos con propiedades teratógenas¹⁰² y ha mostrado ser el que mayor aumento de peso causa en clínica, que, aunque clásicamente es de una ratio del 10% se han reportado hasta el 71%¹⁰³ por lo que el AVP según los datos encontrados y su fuerte asociación con la alteración metabólica es un posible xenobiótico disruptor de la VitA, aunque es contradictorio el hecho que active la dimerización PPAR δ /RXR α que, en teoría, induce la lipólisis y β -oxidación²⁶.

No se recuperó ningún artículo sobre el litio, benzodiazepinas ni antidepresivos u otros. De cara al futuro se plantea ampliar la búsqueda para identificar medicamentos capaces de activar los heterodímeros RXR/PXR y los RXR/CAR, dado que inducen CYPs inespecíficos. Falta por conocer qué fármacos y los mecanismos que pueden alterar la homeostasis retinoica, dado que en un futuro próximo se podrían utilizar agonistas retinoides tanto para tratar la el TMG⁶⁸ como los efectos adversos de su tratamiento^{71,72,87}.

Sobre la población de estudio

Algunos datos de la historia clínica no estaban presentes como el nivel de tabaquismo o el sedentarismo. Otros valores antropométricos (perímetro abdominal, IMC) y algunos valores bioquímicos (Tiroxina, fosfatasa alcalina...) no estaban presentes en algunos pacientes. Esto se debe a falta de percepción de riesgo (v.g. pacientes de complexión estrecha no se les mide el IMC, la altura o el peso), a la dificultad de medir (v.g.; nº cigarrillos/día) o porque en los días cercanos de la extracción no estaban requeridos en la rutina. Algunos datos de la bioquímica eran de hace más de 1 año, por lo que nuestros datos no informan del estado actual del paciente. Otro factor que puede limitar la información es que el sistema informático de historia clínica se implantó en el 2014, por lo que pueden faltar datos tanto demográficos como clínicos de los pacientes internados con anterioridad a ese año. De todas formas, se sabe que es una población envejecida e incapacitada legalmente.

Según la bibliografía consultada, nuestra población tiene las características similares a otro trabajo⁴⁰, aunque con un tamaño menor, con una prevalencia de FRCV que varían del 11 a 63%. Los FRCV más prevalentes fueron el tabaquismo

(con 63% nuestra muestra vs. 40% en el estudio de referencia), HTA (36% vs 37%) y obesidad (35% vs. 38%). El SCORE de los pacientes >40 años fue bajo (salvo un paciente que tenía alto riesgo), pese a que no se disponen de tablas adaptadas para pacientes con TMS³⁸, El perímetro abdominal solamente se registraba al ingreso y posteriormente, según el criterio clínico, no se medía: Posiblemente debido a ser normopeso. Muchos datos estaban perdidos y es difícil de conocer el nivel de grasa abdominal de los pacientes. Tampoco se medía la grasa visceral que es el verdadero indicativo de riesgo CV. Nuestra población, no obstante, también está tratada o se encuentran en seguimiento actualmente.

En cuanto al uso de psicofármacos, se vio un alto nivel de medicación. Por una parte, se vio una alta tasa de polifarmacia además de uso de dosis altas: Más de la mitad (62%) recibían una dosis superior a la dosis recomendada. No se evaluó la polifarmacia dentro de los grupos terapéuticos, pero la alta dosificación puede considerarse un marcador de duplicidades. Ya se ha visto que en la terapia antipsicótica el 35% tomaban típicos y atípicos en combinación. Gran parte (40% de la muestra) tomaban AVP fuera de indicación para la agresividad, pues su indicación está reservada para la epilepsia y en episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado¹⁰¹. Muchas de estas prácticas no están amparadas bajo ninguna evidencia o su riesgo-beneficio no ha sido evaluado además de suponer un alto gasto económico y según varios trabajos es una práctica extendida^{105, 106,107,108,109,110}. De cara al estudio, considerando la variabilidad de cada fármaco, la polifarmacia puede dificultar los resultados a la hora de poder imputar un resultado del perfil retinoide o de las RBP plasmáticas.

La bioética en un estudio clínico y perspectivas de futuro.

Los pacientes con TMG son personas altamente estigmatizadas por su condición de enfermos y es común que se les ingrese en centros de forma involuntaria vulnerando su autonomía o que se practiquen medidas coercitivas, o de baja evidencia experimental^{111,112,113} Me he encontrado durante el desarrollo de este trabajo con pacientes que tenían miedo de negarse a firmar el

consentimiento (“no pasa nada por decir que no, ¿verdad?”) o alguno se negó por temor a que yo tratara con el tutor legal, a pesar de que el paciente mostró su conformidad de participar en el estudio (“mi madre...no, está ocupada [...]: Lo siento”). La práctica del consentimiento informado (CI) es inusual por varias razones derivadas de la tradición paternalista y biologicista como la creencia de que la enfermedad afecta al núcleo del “ser persona” (“Desde que estoy aquí me siento menos persona”) y que el paciente no puede entender o comprender¹¹³. El paciente psiquiátrico puede decidir según sus capacidades y en caso de estar incapacitado de tomar ciertas decisiones eso no justifica que no pueda tomar otras¹¹⁴. El consentimiento informado en la investigación clínica, pese a que sea un proceso tedioso y que exige esfuerzo, es un proceso esencial y obligatorio. Es habitual que los pacientes no entiendan lo que han firmado¹¹⁵ y se corre el riesgo al no evaluar la autonomía del paciente que se vulneren los derechos fundamentales de un ser humano. Para evitar esto, se planteó que los pacientes incapacitados, además de la aceptación del correspondiente tutor legal, el paciente podía decidir el entrar o no en el estudio. Para ello no se utilizó ninguna herramienta más que el diálogo y si el paciente (repetiendo las veces que fuesen necesarias) no podía seguir la conversación se le consideraba incapaz: Esto sólo se aplicó en un caso. No obstante, esta práctica es subjetiva y se corre el riesgo de soslayar el principio de justicia. Se plantea actualmente utilizar algún sistema para evaluar la capacidad de dar consentimiento¹¹⁴ y obtener consentimiento de forma repetida a cada paciente durante el periodo del estudio.

Este estudio forma parte de un proyecto más amplio, el plan de trabajo continuará incorporando nuevos pacientes al estudio y analizando las muestras de suero obtenidas de los pacientes, para correlacionar la ingesta de los psicofármacos y los niveles de retinoides presentes en el suero.

Conclusiones

1) Los retinoides parecen estar implicados tanto en ciertas enfermedades mentales como en los efectos adversos de los fármacos que las tratan. Se encontraron evidencias de que los psicofármacos causan disrupción retinoide.

Sobre los anticonvulsivos hubo mayor nivel de evidencia, mientras que en el caso de neurolépticos y antidepresivos fue menor.

2) La muestra del estudio mostró una alta prevalencia de FRCVs como tabaquismo, HTA y obesidad. No obstante, la mitad están intervenidos y/o en seguimiento. El cálculo del SCORE mostró bajas probabilidades de muerte CV.

3) Los pacientes ingresados en el centro que participaron en el estudio estaban en su mayoría legalmente incapacitados, sobredosificados y polimedcados. Esto plantea una serie de retos como la dificultad de conseguir nuevos consentimientos de los pacientes y la problemática de poder imputar un fármaco a un resultado de retinoides o RBP plasmáticos.

Bibliografía

- [1] Barua A, Furr H. Properties of Retinoids. Structure, Handling, and Preparation. *Mol Biotechnol.* 1998; 10: 167-82.
- [2] Blomhoff R, Blomhoff H. Overview of retinoid metabolism and function. *Journal of neurobiology.* 2006; 66:606-30.
- [3] IUPAC-IUB (International Union of Pure and Applied Chemistry—International Union of Biochemistry). Nomenclature of retinoids. *Pure & Appl. Chem.* 1983; 55:721-6,
- [4] Blaner WS, Li Y. Vitamin A, storage and tissue delivery mechanism. Niederreither, Karen, editores. *Retinoids: Biology, Biochemistry, and Disease* [Internet]. Somerset: Wiley; 2015. [cited 2018 July 19]. Disponible en: ProQuest Ebook Central.
- [5] Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67: 1423-1445.
- [6] Chelstowska S, Widjaja-Adhi MA, Silvaroli JA, Golczak M. Molecular Basis for Vitamin A Uptake and Storage in Vertebrates. *Nutrients.* 2016; 8: 676.
- [7] Seo GY, Lee JM, Jang YS, Kang SG, Yoon SI, Ko HJ, et al. Mechanism underlying the suppressor activity of retinoic acid on IL4-induced IgE synthesis and its physiological implication. *Cell Immunol.* 2017; 322:49-55.
- [8] van de Pavert SA, Ferreira M, Domingues RG, Ribeiro H, Molenaar R, Moreira-Santos L, et al. Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature.* 2014; 508: 123-7.
- [9] Kedishvili NY. Enzymology of retinoic acid biosynthesis and degradation. *J Lipid Res.* 2013;54:1744-60.
- [10] Rhinn M, Dollé P. Retinoic acid signalling during development. *Development.* 2012; 139: 843-58.
- [11] Goodman T, Crandall JE, Nanescu SE, Quadro L, Shearer K, Ross A, et al. Patterning of retinoic acid signaling and cell proliferation in the hippocampus. *Hippocampus.* 2012; 22: 2171-83.
- [12] WHO, Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005; WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Génova: World Health Organization; 2009.
- [13] Ginsburg BY, autora. Vitamins. En: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 10ª edición. MC Graw Hill educartion: MC Graw Hill educartion; 2015. 628-42.
- [14] Kedishvili NY. Enzymology of retinoic acid biosynthesis and degradation. *J Lipid Res.* 2013; 54: 1744-60.
- [15] Shmarakov IO. Retinoid-xenobiotic interactions: the Ying and the Yang. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4:243-67.
- [16] Rowbotham SE, Illingworth NA, Daly AK, Veal GJ, Boddy AV. Role of UDP-glucuronosyltransferase isoforms in 13-cis retinoic acid metabolism in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38:1211-7.
- [17] de Lera ÁR, Krezel W, Rühl R. An Endogenous Mammalian Retinoid X Receptor Ligand, At Last!. *ChemMedChem.* 2016; 1:1027-37.
- [18] Menéndez-Gutiérrez MP, Ricote M. The multi-faceted role of retinoid X receptor in bone remodeling. *Cell Mol Life*

Sci. 2017; 74: 2135-49.

- [19] Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell*. 2014;157:255-66
- [20] Kojetin DJ, Matta-Camacho E, Hughes TS, Srinivasan S, Nwachukwu JC, Cavett V, et al. Structural mechanism for signal transduction in RXR nuclear receptor heterodimers. *Nat Commun*. 2015; 6: 8013.
- [21] Fattori J, Campos JL, Doratioto TR, Assis LM, Vitorino MT, Polikarpov I. RXR agonist modulates TR: corepressor dissociation upon 9-cis retinoic acid treatment. *Mol Endocrinol*. 2015; 29: 258-73
- [22] Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemiański S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46: 803-8.
- [23] Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmessaeth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 362-9.
- [24] Trasino SE, Benoit YD, Gudas LJ. Vitamin A deficiency causes hyperglycemia and loss of pancreatic β -cell mass. *J Biol Chem* 2015; 290:1456-73.
- [25] Goncalves A, Amiot MJ. Fat-soluble micronutrients and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20:492-7.
- [26] Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, Blokzijl H, Faber KN. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2017;10:29.
- [27] Curran FJ, Sattar N, Talwar D, Baxter JN, Imrie CW. Relationship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2000; 87:301-5.
- [28] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014; 29: 348-54.
- [29] Villaça Chaves G, Pereira SE, Saboya CJ, Ramalho A. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obes Surg*. 2008;18 :378-85.
- [30] Berry DC, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein in regulation of insulin responses and lipid homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:168-76
- [31] Berry DC, Jin H, Majumdar A, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:4340-5
- [32] Noy N. Vitamin A in regulation of insulin responsiveness: mini review. Conferencia en: Diet, gene regulation and metabolic disease. Cleveland, Ohio: Proc Nutr Soc. 2016 ;75:212-5.
- [33] Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005; 436: 356-62.
- [34] Zachariah JP, Quiroz R, Enserro D, Andersson C, Keaney JF Jr, Sullivan LM, et al. Association of Parental Obesity and Diabetes Mellitus With Circulating Adipokines in Nonobese Nondiabetic Offspring. *J Am Heart Assoc [revista en internet]* 2017 [citado el 23 de jul 2018]16; 6: [aprox 14 pant]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004973>
- [35] Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165: 703-11.
- [36] Brun PJ, Wongsiriroj N, Blaner WS. Retinoids in the pancreas. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016; 5:1-14
- [37] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, van Mil SWC. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation. *Pharmacol Ther*. 2018 Jun 20. pii: S0163-725830: 111-6.
- [38] Rodríguez Suarez S, Pamies Andreu E, Muñoz Grijalvo O, Garcia Morillo JS. Disfunción tiroidea y lipídica asociada a bexaroteno en el linfoma cutáneo de células T. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146: 117-20.
- [39] Orellana G, Rodríguez M, González N, Durán EEsquizofrenia y su asociación con enfermedades médicas crónicas. *Rev Med Chil*. 2017;145:1047-1053.
- [40] Liu NH, Daumit GL, Dua T, Aquila R, Charlson F, Cuijpers P, et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry*. 2017;16:30-40.
- [41] De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009 ;24:412-24.
- [42] Foguet Q, Roura P, Bullón A, Mauri C, Gordo N, Cecilia R. Factores de riesgo cardiovascular, riesgo cardiovascular y calidad de vida en pacientes con trastorno mental severo. *Aten Primaria*. 2013; 45: 141-8.
- [43] Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015 ;101:74-85.
- [44] Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2231-41.

- [45] Whicher CA, Price HC, Holt RIG. Mechanisms in endocrinology: Antipsychotic medication and type 2 diabetes and impaired glucose regulation. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):245-58
- [46] Nicol GE, Yingling MD, Flavin KS, Schweiger JA, Patterson BW, Schechtman KB et al. Metabolic Effects of Antipsychotics on Adiposity and Insulin Sensitivity in Youths: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:788–96.
- [47] Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74:31-7.
- [48] Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1259-72.
- [49] Roopan S, Larsen ER. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29:127-139.
- [50] Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J*. 1989; 82:611-7.
- [51] Lambert CG, Mazurie AJ, Lauve NR, Hurwitz NG, Young SS, Obenchain RL, et al. Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. *BMC Psychiatry*. 2015;15:55.
- [52] Chukwu J, Delanty N, Webb D, Cavalleri GL. Weight change, genetics and antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:43-51
- [53] Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain and serum leptin levels in patients on lithium treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8:323-30.
- [54] Nash AI. Crosstalk between insulin and dopamine signaling: A basis for the metabolic effects of antipsychotic drugs. *J Chem Neuroanat*. 2017;83-84:59-68.
- [55] Piao L, Park J, Li Y, Shin S, Shin S, Kong G, et al. SOCS3 and SOCS6 are required for the risperidone-mediated inhibition of insulin and leptin signaling in neuroblastoma cells. *Int J Mol Med*. 2014;33:1364-70
- [56] Novák J1, Beníšek M, Hilscherová K. Disruption of retinoid transport, metabolism and signaling by environmental pollutants. *Environ Int*. 2008;34:898-913.
- [57] OECD. Detailed review paper on the state of the science on novel in vitro and in vivo screening and testing methods and endpoints for evaluating endocrine disruptors [monografía en internet]. Paris, Francia: OECD publishing; 2012 [citado 8 jul 2018]. Disponible en: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/detailed-review-paper-on-the-state-of-the-science-on-novel-in-vitro-and-in-vivo-screening-and-testing-methods-and-endpoints-for-evaluating-endocrine-disruptors_9789264221352-en
- [58] Tolson, Antonia H., and Hongbing Wang. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes by Xenobiotic Receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62: 1238–49.
- [59] Goodman AB, Pardee AB. Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100:2901-5.
- [60] Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14:1140-8.
- [61] Kunzler A, Kolling EA, da Silva JD Jr, Gasparotto J, de Bittencourt Pasquali MA, Moreira JCF, et al. Retinol (Vitamin A) Increases α -Synuclein, β -Amyloid Peptide, Tau Phosphorylation and RAGE Content in Human SH-SY5Y Neuronal Cell Line. *Neurochem Res*. 2017;42:2788-2797.
- [62] Shudo K, Fukasawa H, Nakagomi M, Yamagata N. Towards retinoid therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6:302-11.
- [63] Guo M, Zhu J, Yang T, Lai X, Liu X, Liu J, Chen J, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study. *Brain Res Bull*. 2018;137: 35-40
- [64] Krzyzosiak A, Szyszka-Niagolov M, Wietrzyk M, Gobaille S, Muramatsu S, Krezel W. Retinoid x receptor gamma control of affective behaviors involves dopaminergic signaling in mice. *Neuron*. 2010 Jun;66(6):908-20.
- [65] Rohde PD, Demontis D, Cuyabano BC; Genomic Medicine for Schizophrenia Group, Børglum AD, Sørensen P. Covariance Association Test (CVAT) Identifies Genetic Markers Associated with Schizophrenia in Functionally Associated Biological Processes. *Genetics*. 2016;203:1901-13.
- [66] LaMantia AS. Forebrain induction, retinoic acid, and vulnerability to schizophrenia: insights from molecular and genetic analysis in developing mice. *Biol Psychiatry*. 1999;46:19-30.
- [67] Bao Y, Ibram G, Blaner WS, Quesenberry CP, Shen L, McKeague IW, et al. Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Res*. 2012;137:159-65.
- [68] Lerner V, McCaffery PJ, Ritsner MS. Targeting Retinoid Receptors to Treat Schizophrenia: Rationale and Progress to Date. *CNS Drugs*. 2016; 30: 269-80.
- [69] Wan C, Yang Y, Li H, La Y, Zhu H, Jiang L, et al. Dysregulation of retinoid transporters expression in body fluids of schizophrenia patients. *J Proteome Res*. 2006;5:3213-6.
- [70] Chen PY, Huang MC, Chiu CC, Liu HC, Lu ML, Chen CH. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog*

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 1;35: 1927-32.

[71] Ethier I, Beaudry G, St-Hilaire M, Milbrandt J, Rouillard C, Lévesque D. The transcription factor NGFI-B (Nur77) and retinoids play a critical role in acute neuroleptic-induced extrapyramidal effect and striatal neuropeptide gene expression. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:335-46.

[72] Ethier I, Kagechika H, Shudo K, Rouillard C, Lévesque D. Docosahexaenoic acid reduces haloperidol-induced dyskinesias in mice: involvement of Nur77 and retinoid receptors. *Biol Psychiatry*. 2004;56:522-6.

[73] Stegmayr B, Johansson I, Huhtasaari F, Moser U, Asplund K. Use of smokeless tobacco and cigarettes--effects on plasma levels of antioxidant vitamins. *Int J Vitam Nutr Res*. 1993; 63:195-200.

[74] Mohanty R, Das SK, Patri M. Modulation of Benzo[a]Pyrene Induced Anxiolytic-Like Behavior by Retinoic Acid in Zebrafish: Involvement of Oxidative Stress and Antioxidant Defense System. *Neurotox Res*. 2017; 31: 493-504.

[75] Rouzair M, Comptour A, Belville C, Bouvier D, Sapin V, Gallot D, et al. Cigarette smoke condensate affects the retinoid pathway in human amnion. *Placenta*. 2017; 58 :98-104.

[76] Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo YL. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III) *Endocrinol Nutr* 2004;51(5):254-65

[77] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;4 Suppl 2:13-27

[78] Organización mundial de la salud (OMS) [sede Web]. Ginebra: WHO, 16 de febrero de 2018 [citado en agosto 2018]. Obesidad y sobrepeso [10 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

[79] Plexus MD [sede Web]. Ahmedabad, India; Chhimwal P; 14 jun. 2018 [citado el 23 de agosto 2018]. First Look at the New 2018 ESC/ESH Guidelines for the Treatment of High Blood Pressure [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <https://www.plexusmd.com/md/post/first-look-at-the-new/38120>

[80] Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.

[81] Schindler R, Fielenbach T, Rave G. Flupenthixol and cefotiam: effects on vitamin A metabolism in rats. *Br J Nutr*. 2004; 92: 597-605.

[82] Ficha técnica VARIARGIL®. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2017 Junio [citado 7 julio 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/40002/FT_40002.html.pdf

[83] Schindler R, Fielenbach T, Rave G. A comparative study on the effects of oral amiodarone and trimeprazine, two in vitro retinyl ester hydrolase inhibitors, on the metabolic availability of vitamin A in rats. *Br J Nutr*. 2005 ;94:675-83.

[84] Ficha técnica Deanxit®. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2017 Junio [citado 7 julio 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50102/FT_50102.html.pdf

[85] Faghihi T, Radfar M, Abdoli E, Amini H, Hemami MR, Larijani B. Association of serum retinol-binding protein 4 with insulin resistance and metabolic parameters during olanzapine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:207-11.

[86] National Center for Biotechnology Information [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (USA); 2005- [Modificación: 7 de jul 2018; Acceso: 8 de jul 2018]. PubChem Compound Database; CID=108143. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/108143>

[87] Richards M, Chiba S, Ninomiya M, Wakabayasi C, Kunugi H. Inhibition of olanzapine-induced weight gain by the retinoid analog AM-80. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46:267-73. (Recibido por Shuichi Chiba vía Researchgate).

[88] Deuschle M, Angermeier T, Westphal S, Lederbogen F, Gilles M, Frankhauser P, et al. Venlafaxine, but not mirtazapine lowers retinol-binding protein 4 serum concentrations in nondiabetic depressed patients [carta]. *Psychother Psychosom*. 2010;79:123-5.

[89] Hellmann-Regen J, Uhlemann R, Regen F, Heuser I, Otte C, Endres M, et al. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122:1329-38

[90] Fex G, Larsson K, Andersson A, Berggren-Söderlund M. Low serum concentration of all-trans and 13-cis retinoic acids in patients treated with phenytoin, carbamazepine and valproate. Possible relation to teratogenicity. *Arch Toxicol*. 1995;69:572-4.

[91] Gelineau-van Waes J, Bennett GD, Finnell RH. Phenytoin-induced alterations in craniofacial gene expression. *Teratology*. 1999;59: 23-34

[92] DrugBank.com. [base de datos en Internet]. Edmonton, Canadá: Educe Design & Innovation Inc.; junio 2005, [17 de julio de 2018; 16 julio de 2018]. Phenytoin, Identification-categories [aproximadamente 1 pantallazo]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00252>

[93] Lampen A, Carlberg C, Nau H. Peroxisome proliferator-activated receptor delta is a specific sensor for teratogenic valproic acid derivatives. *Eur J Pharmacol*. 2001;431:25-33.

- [94] Chuang CM, Chang CH, Wang HE, Chen KC, Peng CC, Hsieh CL. Valproic acid downregulates RBP4 and elicits hypervitaminosis A-teratogenesis--a kinetic analysis on retinol/retinoic acid homeostatic system. *PLoS One*. 2012;:e43692.
- [95] Rauchenzauner M, Laimer M, Wiedmann M, Tschoner A, Salzmann K, Sturm W, et al. The novel insulin resistance parameters RBP4 and GLP-1 in patients treated with valproic acid: just a sidestep?. *Environ Health Perspect*. 2011 ;119:1142-8
- [96] Mongan NP, Gudas LJ. Valproic acid, in combination with all-trans retinoic acid and 5-aza-2'-deoxycytidine, restores expression of silenced RARbeta2 in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:477-86.
- [97] Ritter M, Kattmann D, Teichler S, Hartmann O, Samuelsson MK, Burchert A, et al. Inhibition of retinoic acid receptor signaling by Ski in acute myeloid leukemia *Leukemia*. 2006;20:437-43.
- [98] Dingqing Feng, Jiao Wu, Yuan Tian, Hu Zhou, Ying Zhou, Weiping Hu, et al. Targeting of histone deacetylases to reactivate tumour suppressor genes and its therapeutic potential in a human cervical cancer xenograft model. *PLoS One*. 2013;8:e80657
- [99] Cerveny L, Svecova L, Anzenbacherova E, Vrzal R, Staud F, Dvorak Z, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos*. 2007;35:1032-41.
- [100] Li AS, Marikawa Y. Adverse effect of valproic acid on an in vitro gastrulation model entails activation of retinoic acid signaling. *Reprod Toxicol*. 2016; 66: 68-83.
- [101] Morrison AP. Should people with psychosis be supported in choosing cognitivetherapy as an alternative to antipsychotic medication: A commentary on current evidence. *Schizophr Res*. 2018 Mar 29. pii: S0920-9964(18)30162-2.
- [102] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17:530-8
- [103] Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. *Seizure*. 2017;48:15-21.
- [104] Ficha técnica Depakine®. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2018 Junio [citado 21 agosto 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48828/48828_ft.pdf
- [105] Freudenreich O, Kontos N, Querques J. Psychiatric polypharmacy: a clinical approach based on etiology and differential diagnosis. *Harv Rev Psychiatry*. 2012;20:79-85
- [106] Lahoz J, Pol E. Dosificación de antipsicóticos. *Boletín fármacos* 2011; 14: 153-5. Disponible en: <http://www.saludfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb2011/>
- [107] Martínez Granados F, Moñino Martínez C, Pol Yanguas E, Ivorra Cano JM, Villar Malpica JL. Análisis de la correlación entre la calidad de la prescripción de antipsicóticos y el estado clínico en pacientes con esquizofrenia. *Farm Hosp*. 2005 ;29:95-103
- [108] Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. *Farm Hosp*. 2015; 39:92-101.
- [109] Orowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvitz I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-label use of sodium valproate for schizophrenia. *PLoS One*. 2014;9:e92573.
- [110] Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009;35:443-57.
- [111] Asamblea general de las naciones unidas; Consejo de derechos Humanos. Informe del Relator Especial sobre el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental. 2017 Mar. A/HRC/35/21
- [112] González Álvarez Onésimo. Enfermedad mental, estigma y legislación. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. [Internet]. 2009 [citado 2018 Ago 16]; 29: 471-8.
- [113] Valverde M, Inchauspe J. ¿Hay lugar para el consentimiento informado en los tratamientos de las personas con psicosis? Una reflexión sobre el tratamiento de las psicosis. *Revista de Bioética y Derecho*. 2014;40-65.
- [114] López-Jaramillo C, Tobler CA, Gómez CO, Triana JE. Correlation Between Insight and Capacity to Consent to Research in Subjects with Bipolar Disorder Type I and Schizophrenia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;45:194-200.
- [115] Villamañán E, Ruano M, Fernández-de Uzquiano E, Lavilla P, González D, Freire M, et al. Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed? *Farm Hosp*. 2016 May 1;40:209-18