

## Prevalencia de polimorfismos en los genes ANKK1, DRD2, DRD3 y síndrome metabólico en la esquizofrenia refractaria

Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto<sup>1</sup>  
Pedro Henrique Batista de Freitas<sup>2</sup>  
Fernanda Daniela Dorneles Nunes<sup>3</sup>  
Paulo Afonso Granjeiro<sup>4</sup>  
Luciana Lara dos Santos<sup>5</sup>  
Richardson Miranda Machado<sup>6</sup>

Objetivo: estimar la prevalencia de los polimorfismos TaqIA, -141C y rs6280 de los genes ANKK1, DRD2 y DRD3 y evaluar su asociación con el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia refractaria. Método: estudio de delineamiento transversal, realizado en la Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, que incluye pacientes con esquizofrenia refractaria usando el antipsicótico clozapina. Fueron recogidos datos sociodemográficos, clínicos, antropométricos, bioquímicos y genéticos. Se realizó un análisis univariado de los datos. Resultados: participaron 72 pacientes y se observó el Síndrome Metabólico en 47,2%, no siendo encontrada una asociación del Síndrome Metabólico con los polimorfismos estudiados. Hubo diferencia estadísticamente significativa con el parámetro del bajo HDL con genotipo homocigoto para alelo C del polimorfismo -141C del gen DRD2. Conclusión: se vio una prevalencia de SM elevada. El polimorfismo -141C se asoció al bajo HDL. El análisis genético y la identificación de alteraciones metabólicas, en este grupo de pacientes, pueden guiar al tratamiento medicamentoso y propiciar mejor calidad de vida.

Descriptor: Enfermería; esquizofrenia; El polimorfismo genético; Síndrome X Metabólico; Clozapina; Perfil de Salud.

<sup>1</sup> MSc, Grado de Maestría en enfermería.

<sup>2</sup> MSc, Grado de Maestría en enfermería, Enfermero, Estrategia de la Salud de la Familia, Secretaria Municipal de Saúde, Divinópolis, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Graduado, Grado de Maestría en enfermería, Programa de Posgrado en enfermería, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, MG, Brasil, Beca de Iniciación Científica.

<sup>4</sup> PhD, Doctorado en Biología Funcional e Molecular, Profesor Adjunto, Farmacia, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

<sup>5</sup> PhD, Doctorado en Genética, Profesor Adjunto, Ciencias Biológicas, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

<sup>6</sup> PhD, Doctorado em Psiquiatria, Profesor Adjunto, Enfermería, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

### Cómo citar este artículo

Pinto JAF, Freitas PHB, Nunes FDD, Granjeiro PA, Santos LL, Machado RM. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2018;26:e2983. [Access   ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2222.2983>.

## Introducción

La esquizofrenia es considerada un de los más graves trastornos mentales de la actualidad, teniendo en cuenta que su evolución afecta la calidad de vida de la persona que la vive y de su familia<sup>(1)</sup>. Afecta más de 21 millones de personas en el mundo, siendo considerada un importante problema de salud pública<sup>(1-2)</sup>. La esquizofrenia se manifiesta, principalmente, por la presencia de síntomas positivos (alteración en el proceso del pensamiento, percepciones y afecto) y negativos (embotamiento afectivo-volitivo, pérdidas cognitivas y síntomas depresivos)<sup>(2)</sup>.

Aproximadamente 40% de las personas con esquizofrenia no presentan respuesta adecuada al tratamiento medicamentoso y persisten con los síntomas de la enfermedad, siendo denominados refractarios<sup>(1-3)</sup>. A pesar de no existir un consenso único y globalmente acepto, la esquizofrenia refractaria puede ser caracterizada por la respuesta parcial, durante por lo menos cinco años, a tres diferentes tipos de antipsicóticos (por lo menos dos con estructuras químicas diferentes); intolerancia a los efectos adversos; recaídas o deterioración sintomática, mismo con la utilización de dosis apropiadas de los medicamentos<sup>(3-4)</sup>. El antipsicótico atípico clozapina es considerado el standard en lo que se refiere al tratamiento medicamentoso de la esquizofrenia refractaria, estando asociado a la mejoría clínica y disminución de las internaciones<sup>(4-5)</sup>.

En este contexto, estudios apuntan que polimorfismos genéticos de las vías dopaminérgicas están relacionados a la etiopatogenia y a la respuesta medicamentosa al tratamiento, así como a una mayor susceptibilidad a alteraciones clínicas. Los polimorfismos de Nucleotídeo Único o Simples (SNPs) son una variación de la secuencia de DNA, debido al cambio de un único nucleotídeo en la secuencia del genoma. Algunos SNPs alteran la composición de aminoácidos de la proteína y la expresión del receptor, lo que puede tener efecto en el fenotipo de un individuo, así como pueden ser utilizados como marcadores moleculares de predisposición del individuo a ciertos tipos de enfermedades. La capacidad de detección de polimorfismos en el nivel del DNA es la base de varios estudios que pretenden identificar si esa variación causa o contribuye para un fenotipo específico<sup>(5-6)</sup>.

Entre los polimorfismos genéticos de la vía dopaminérgica más estudiada están: *TaqIA*, *-141C* y *rs6280*. Esas variantes se localizan en los genes *ANKK1*, *DRD2* y *DRD3*, respectivamente, las cuales ya fueron abordadas por otros autores en la literatura, relacionándolas a la respuesta a los antipsicóticos y alteraciones metabólicas de los individuos con este tratamiento medicamentoso<sup>(4-5)</sup>. Sin embargo, es preciso

analizar con mayor profundidad cuanto esas variantes en la secuencia de DNA pueden influir en las alteraciones metabólicas en los portadores de esos polimorfismos, pues esa temática aún se presenta poco elucidada<sup>(7)</sup>.

Esos polimorfismos ocurren en genes que codifican proteínas que contribuyen para la señalización adecuada de neurotransmisores en la vía mesocorticolímbica o área tegmental ventral. Esas regiones desempeñan un papel importante en la motivación, pensamiento orientado, ajuste del afecto y en el sistema de recompensa, siendo este último responsable por la sensación de saciedad y apetito. Los psicofármacos actúan, principalmente, em esas regiones disminuyendo los niveles de dopamina (DA) y, por consiguiente, reducen los síntomas psicóticos. Com todo, en niveles muy bajos, pueden acarrear empobrecimiento cognitivo, depresión y alteraciones metabólicas<sup>(8)</sup>.

Unas de las potenciales consecuencias de ese proceso bioquímico es una condición conocida como Síndrome Metabólica (SM)<sup>(6-9)</sup>. El SM se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que engloban la obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión. La prevalencia de SM en pacientes con esquizofrenia refractaria, comparada a otras formas de esquizofrenia, es más elevada y con repercusiones más drásticas, pudiendo llegar a 69%<sup>(9)</sup>. A pesar de la relación causal entre esquizofrenia refractaria y SM no estar completamente aclarada, existe evidencia de la asociación entre los antipsicóticos de segunda-generación y el desarrollo de ese síndrome. Se sugiere que la presencia de síntomas negativos potencialice el riesgo, lo que puede estar asociado al sedentarismo y a la precaria calidad de vida advindos de ese cuadro<sup>(10-11)</sup>.

El análisis genético de los pacientes con esquizofrenia refractaria puede tornarse una herramienta esencial sobre la perspectiva de un trabajo asistencial utilizándose el consejo genético, lo cual podrá servir de base para guiar el tratamiento medicamentoso y, consecuentemente, propiciar una mejor calidad de vida para esos pacientes, notadamente más graves. Frente a lo expuesto, el presente estudio tiene por objetivo estimar la prevalencia de los polimorfismos *TaqIA*, *-141C* y *rs6280* de los genes *ANKK1*, *DRD2* y *DRD3* y evaluar su asociación con la ocurrencia del SM en pacientes con esquizofrenia refractaria.

## Método

Se trata de um estudo transversal y analítico, realizado en la Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, con pacientes con diagnóstico de esquizofrenia refractaria usando antipsicótico clozapina. Fueron respetados los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico médico de

esquizofrenia refractaria usando antipsicótico atípico clozapina, mayores de 18 años, de ambos sexos y con capacidad de entendimiento confirmado por el Mini-Examen del Estado Mental (MEEM)<sup>(12)</sup>. Fueron excluidos mujeres embarazadas, participantes que no estaban en ayunas y aquellos que presentaron cualquier condición que pudiese interferir en la recolección y en la medición de los datos, como, por ejemplo, la presencia de deficiencia física que pudiese perjudicar la aferición de las características antropométricas. La necesidad de ayunas se dio en función de la realización de exámenes laboratoriales para verificar la presencia de SM.

El cálculo de la muestra fue realizado utilizando el programa OpenEpi versión 3.03a, considerándose una población de 169 individuos para una proporción esperada del evento de 50%, un nivel de significancia de 5% y margen de error de 10%, estimándose una muestra de aproximadamente 62 individuos. La muestra final fue constituida por 72 participantes.

Todos los individuos que compusieron la población elegible fueron previamente convidados a la recolección de datos por medio del envío de cartas y de la realización de contacto telefónico, cuando recibieron todas las orientaciones necesarias a la realización de la investigación. El período de la recolección de datos fueron los meses de diciembre de 2014 a junio de 2015.

Los datos fueron recogidos en el Centro de Atención Psicosocial tipo III del municipio-polo de la Región Ampliada Oeste, de acuerdo con la fecha y el horario indicado. El perfil sociodemográfico y clínico de los sujetos de este estudio fueron establecidos por medio de un cuestionario semi-estructurado, elaborado por los autores, el cual abordó los siguientes datos: sexo, edad, estado civil, número de hijos, renta familiar, escolaridad, situación laboral, local donde realiza tratamiento, con quien reside. Así como los siguientes datos clínicos: tiempo de tratamiento psiquiátrico, internación psiquiátrica anterior, tiempo de uso de la clozapina, número de consultas realizadas por año, enfermedades clínicas, uso de medicamentos, tabaquismo, uso de alcohol, actividad física, percepción sobre el efecto de la medicación y satisfacción con la salud.

Para los análisis bioquímicos y genéticos fueron retiradas muestras de sangre venoso de la vena cubital del antebrazo, después de 12 horas en ayunas. El análisis fue hecho en el laboratorio de bioquímica y genética de la Universidad Federal de São João Del-Rei/ Campus Centro-Oeste Dona Lindu.

En la evaluación bioquímica, fueron realizados exámenes laboratoriales de glicemia en ayunas (GA), la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-c) y triglicéridos (TG). El SM fue determinado de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education

Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III), el cual define cuando hay presencia de tres o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad central (circunferencia abdominal >102cm en hombres o >88cm en mujeres); presión arterial elevada (>130/85mmHg) o en tratamiento con anti-hipertensivo; hiperglicemia (glicemia en ayunas >100mg/dL) o en tratamiento con hipoglicemiante; concentración elevada de triglicéridos (>150mg/dL) o usando medicación para reducirlo; HDL-c bajo (<40mg/dL en hombres o <50mg/dL en mujeres) o usando medicación para HDL-c bajo<sup>(11)</sup>.

El análisis genético de las muestras de sangre periférico recogidos fue constituido de cinco pasos: el primero de ellos fue la extracción del DNA genómico utilizando el Mini Kit QIAamp DNA Blood (Qiagen), de acuerdo con el protocolo del fabricante; el segundo paso fue amplificar las secuencias objetivo de DNA de cada uno de los genes envueltos en el estudio utilizando la Reacción en Cadena de la Polimerasis (PCR); en seguida cada muestra de producto de PCR fue sometida a una electroforesis para la confirmación de la amplificación de las regiones de interés; para el genotipaje fue utilizada la técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)* y, por fin, las muestras digeridas en la etapa anterior fueron sometidas en un gel de poliacrilamida 8% para la separación de las bandas de DNA las cuales son esperadas e identificadas por sus respectivos tamaños (cantidad de bases nitrogenadas).

El procesamiento y el análisis de los datos fueron realizados por medio del programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versión 20.0. Para describir los resultados, fueron utilizadas tablas de distribución de frecuencias, en el análisis de las variables categóricas. En el análisis univariado para evaluar los factores del SM asociados a los polimorfismos fueron utilizados los tests chi-cuadrado de *Pearson* y exacto de *Fisher*, en el análisis de variables categóricas. Para entrada de las variables en el modelo, fue considerado un *p-value* < 0,20. Fue evaluada la estimativa del *odds ratio (OR)* ajustado con respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%). El ajuste del modelo fue evaluado por medio de la estadística de *Hosmer-Lemeshow*.

El análisis del equilibrio de *Hardy-Weinberg* fue hecha por medio del test chi-cuadrado de *Pearson*, comparándose las frecuencias de los genotipos observados con los esperados para esta población. Este cálculo fue realizado por medio del software *Hardy-Weinberg equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias*<sup>(13)</sup>.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación sobre Protocolo nº1.406.658, atendiendo las recomendaciones de la Resolución 466/2012, del Consejo Nacional de Salud.

## Resultados

Se verificó, de manera no intencional, que, en relación al sexo de los 72 pacientes con esquizofrenia refractaria usando clozapina entrevistados, ambos presentaron igual proporción (50%). La media de edad de los participantes fue de, aproximadamente, 43 años.

Se verificó que la prevalencia de SM en la población estudiada fue de 47,2%, siendo más frecuente en el sexo femenino (58,8%), con todo fue posible verificar que el sexo masculino también presentó tasa elevada (41,2%). Los pacientes que se encuentran en la edad con menos de 40 años fueron aquellos que presentaron mayor prevalencia de SM (38,2%). Otra característica identificada fue el tiempo de tratamiento con la Clozapina, en que se encontró prevalencia de 65,6% de SM en los que usan esa medicación hace más de 5 años.

La Tabla 1 presentada a seguir muestra la distribución en porcentaje de los resultados de cada variante estudiada, detalladas de acuerdo con las frecuencias genotípicas y alélicas. Fue realizado el test del equilibrio de *Hardy-Weinberg*, en que el valor de chi-cuadrado encontrado en cada frecuencia genotípica está expuesto en la tabla, ningún desvío fue identificado, se utilizó como referencia el chi-cuadrado tablado.

Table 1: Prevalencia de los polimorfismos analizados (n=72). Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil, 2015

	Porcentaje	N	Valor-p*
<b>Polimorfismo <i>TaqIA</i></b>			
Genotipos			
Homozigoto para alelo C	51,4	37	0,0454
Heterozigoto	41,7	30	
Homozigoto para alelo T	6,9	5	
Alelos			
C	72,2	104	
T	28,0	40	
<b>Polimorfismo <i>-141C</i></b>			
Genotipos			
Homozigoto para alelo Del C	68,1	49	0,0000
Heterozigoto	25,0	18	
Homozigoto para alelo Ins C	6,9	5	
Alelos			
Del C	80,5	116	
Ins C	19,4	28	
<b>Polimorfismo <i>rs6280</i></b>			
Genotipos			
Homozigoto para alelo C	23,6	17	0,0032
Heterozigoto	41,7	30	
Homozigoto para alelo T	34,7	25	
Alelos			
C	55,5	80	
T	44,4	64	

N: frecuencias observadas \*Valor-p: test de chi-cuadrado

Em la Tabla 2 están descritas la asociación de los polimorfismos estudiados con el SM. En los análisis

genotípicos y alélicos no hubo diferencia estadísticamente significativa con el SM ( $p > 0,05$ ).

Tabla 2: Análisis de asociación de los polimorfismos entre pacientes con y sin síndrome metabólica\* (n=72). Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil, 2015

Polimorfismo	Sin SM*		Con SM*		p†
	N	%	N	%	
<b>Genotipos <i>TaqIA</i></b>					
Homozigoto para alelo C	21	55,3	16	47,1	0,708
Heterozigoto	15	39,5	15	44,1	
Homozigoto para alelo T	2	5,3	3	8,8	
<b>Alelos <i>TaqIA</i></b>					
C	36	67,9	31	63,3	0,620
T	17	32,1	18	36,7	
<b>Genotipos <i>-141C</i></b>					
Homozigoto para alelo Del C	25	65,8	24	70,6	0,184
Heterozigoto	12	31,6	6	17,6	
Homozigoto para alelo Ins C	1	2,6	4	11,8	
<b>Alelos <i>-141C</i></b>					
Del C	37	74,0	30	75,0	0,914
Ins C	13	26,0	10	25,0	
<b>Genotipos <i>rs6280</i></b>					
Homozigoto para alelo T	16	42,1	9	26,5	0,311
Heterozigoto	13	34,2	17	50,0	
Homozigoto para alelo C	9	23,7	8	23,5	
<b>Alelos <i>rs6280</i></b>					
C	45	40,8	25	41,7	0,551
T	29	59,2	35	58,3	

\*Síndrome Metabólica † $\chi^2$  Test; nivel de significancia:  $p < 0,05$ .

No hubo asociación considerando tres componentes del SM, la presión arterial elevada, obesidad central y hipertriglicemia de acuerdo con los polimorfismos de interés de este estudio. El bajo HDL presentó asociación significativa con genotipo homocigoto para alelo de Ins C del polimorfismo *-141C* del gen *DRD2* ( $p < 0,05$ ), como descrito en la Tabla 3.

Cuando fue analizado el ítem de hiperglicemia el único polimorfismo que presentó diferencia estadísticamente significativa fue el *rs6280* del gen *DRD3*, en que el genotipo homocigoto para alelo T presentó mayor prevalencia, y presentó asociación al factor sin hiperglicemia, como presentado en la tabla a seguir (Tabla 4).

El resultado referente al análisis del factor asociado a la variante *-141C* del gen *DRD2* y *rs6280*, componente del síndrome, el bajo HDL, se encuentra dispuesto en la tabla 5. El genotipo homocigoto para alelo de Ins C del polimorfismo *-141C* (OR: 19,8) se presenta asociado al bajo HDL. O sea, em este estudio se notó que el paciente con diagnóstico de esquizofrenia refractaria que presentó la variante *-141C* del gen *DRD2* y tiene el genotipo homocigoto para alelo de Ins C, tiene casi 20 veces más chance de presentar bajo nivel de HDL cuando comparado a heterocigoto.

Tabla 3: Análisis de asociación de los polimorfismos de acuerdo con el componente del síndrome metabólica – Bajo HDL\* (n=72). Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil, 2015

Polimorfismo	Sin bajo HDL*		Con bajo HDL*		p†
	N	%	N	%	
Genotipos <i>TaqIA</i>					
Homozigoto para alelo C	30	52,6	7	46,7	0,901
Heterozigoto	23	40,4	7	46,7	
Homozigoto para alelo T	4	7,0	1	6,7	
Alelos <i>TaqIA</i>					
C	83	72,8	21	70,0	0,819
T	31	27,2	9	30,0	
Genotipos <i>-141C</i>					
Homozigoto para alelo Del C	38	66,7	11	73,3	0,032
Heterozigoto	17	29,8	1	6,7	
Homozigoto para alelo Ins C	2	3,5	3	20,0	
Alelos <i>-141C</i>					
Del C	93	81,6	23	76,7	0,545
Ins C	21	18,4	7	23,3	
Genotipos <i>rs6280</i>					
Homozigoto para alelo T	20	35,1	5	33,3	0,952
Heterozigoto	24	42,1	6	40,0	
Homozigoto para alelo C	13	22,8	4	26,7	
Alelos <i>rs6280</i>					
C	50	43,9	14	46,7	0,874
T	64	56,1	16	53,3	

\*High Density Lipoprotein  $\uparrow\chi^2$  Test; nivel de significancia:  $p < 0,05$ .

Tabla 4: Análisis de asociación de los polimorfismos de acuerdo con el componente del síndrome metabólica – Hiperglicemia (n=72). Región Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil, 2015

Polimorfismo	Sin Hiperglicemia		Con Hiperglicemia		p*
	N	%	N	%	
Genotipos <i>TaqIA</i>					
Homozigoto para alelo C	15	62,5	22	45,8	0,084
Heterozigoto	6	25,0	24	50,0	
Homozigoto para alelo T	3	12,5	2	4,2	
Alelos <i>TaqIA</i>					
C	36	75,0	68	70,8	0,554
T	12	25,0	28	29,2	
Genotipos <i>-141C</i>					
Homozigoto para alelo Del C	15	62,5	34	70,8	0,098
Heterozigoto	9	37,5	9	18,8	
Homozigoto para alelo Ins C	0	0	5	10,4	
Alelos <i>-141C</i>					
Del C	39	81,3	77	80,2	0,776
Ins C	9	18,8	19	19,8	
Genotipos <i>rs6280</i>					
Homozigoto para alelo T	13	54,2	12	25,0	0,040
Heterozigoto	6	25,0	24	50,0	
Homozigoto para alelo C	5	20,8	12	25,0	
Alelos <i>rs6280</i>					
C	16	33,3	48	50,0	0,021
T	32	66,7	48	50,0	

\* $\chi^2$  Test; nivel de significancia:  $p < 0,05$ .

Tabela 5: Cálculo Odds Ratio\* (OR) com respectivo Intervalo de Confiança 95% (IC95%). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil, 2015

Polimorfismo	OR*	IC95%† para OR	
		Límite inferior	Límite superior
Baixo HDL			
Genotipos			
Heterozigoto	1,00	-	-
Homozigoto para alelo Ins C	19,8	1,51	701,1

\* Odds Ratio † IC95% - Intervalo de Confiança de 95%.

## Discusión

Esta investigación trae como uno de sus resultados la no asociación de los polimorfismos *TaqIA*, *-141C* y *rs6280* del sistema dopaminérgico con el SM. También, se presenta como un apuntamiento bastante relevante, teniendo en cuenta que mostró los componentes que pueden llevar al SM. Además de eso, es importante que esos factores sean mejor elucidados, una vez que otras complicaciones en la salud de esos pacientes pueden ocurrir y ser desastrosas<sup>(14)</sup>.

Los disturbios metabólicos son más prevalentes en pacientes con esquizofrenia de lo que en la población en general, lo que puede reflejar en un aumento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas y hasta la mortalidad en este grupo<sup>(14)</sup>. Según Papanastasiou (2013) las mujeres tienden a presentar tasas aumentadas de SM en comparación con los hombres, y este dato es reafirmado en este estudio. Entre tanto, es importante que los datos sean interpretados con parcimonia, ya que los hombres, probablemente, están expuestos a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, posiblemente debido a una combinación de hábitos de vida poco sanos y falta de cuidados con la salud, cuando comparados a las mujeres<sup>(15-16)</sup>.

El presente estudio reveló diferencia estadísticamente significativa en la distribución genotípica del SNP *-141C* Ins/Del del gen *DRD2*, con asociación del genotipo homocigoto Ins C cuando analizado con los niveles de bajo HDL. Algunos estudios que investigaron la asociación de ese polimorfismo con la enfermedad esquizofrenia encontraron una frecuencia aumentada de ese mismo alelo (Ins) en ese grupo de pacientes<sup>(17-18)</sup>. En un estudio realizado en 2010, se verificó que el aumento de peso significativo fue confirmado después de 6 semanas de tratamiento con risperidona o olanzapina en la población de enfermos con alelo *-141C* Del, y en la presente investigación la mayor frecuencia alélica también fue Del C<sup>(19)</sup>.

En una investigación que buscó caracterizar el perfil metabólico de los pacientes que presentaron el primer episodio de surto esquizofrénico, se constató que hubo mayor prevalencia de bajo HDL en este grupo cuando comparado a la población en general, sin embargo no

hubo ninguna asociación con el perfil genético de esta población<sup>(20)</sup>. Los niveles bajos de HDL predicen riesgo cardiovascular aumentado, ya lo contrario, cuando está elevado, se asocia la disminución de hasta 40% en el riesgo cardiovascular en comparación con el bajo HDL aislado, o sea, cuando los niveles de HDL están debajo de los niveles recomendados hay un riesgo mayor de complicaciones, especialmente cardíacas<sup>(21-22)</sup>.

Existen estudios que muestran la asociación de los niveles alterados de glicemia con la esquizofrenia, pero no fueron encontrados en la literatura hallados que apunten esa asociación con el polimorfismo *rs6280* del gen *DRD3*<sup>(8-23)</sup>. Un estudio que analizó el uso de antipsicóticos convencionales y atípicos en pacientes con esquizofrenia e hizo la correlación con el SM y sus componentes, mostró que la clozapina fue el segundo medicamento más potente en la inducción del SM y el aumento de peso de los enfermos tratados con este fármaco después de 16 semanas de tratamiento continuo, juntamente con un aumento significativo de los parámetros glicémico y lipídico<sup>(24)</sup>.

La alteración en los niveles glicémicos, especialmente en este grupo de pacientes, puede tener repercusiones aún más dañosas, teniendo en cuenta que la enfermedad puede inducir a alteraciones metabólicas y algunos tratamientos medicamentosos pueden aumentar aún más este riesgo. Por lo tanto, es necesario el monitoreo de los niveles glicémicos en todo paciente con diagnóstico de esquizofrenia refractaria para reducción de los riesgos de morbilidad y mortalidad. El presente estudio encontró la asociación del genotipo de esta variante *rs6280* la sin hiperglicemia, o sea, eso sugiere que la presencia de esa variante, especialmente los que presentan homocigoto para alelo T, como un factor protector la hiperglicemia.

El monitoreo de esa alteración metabólica es fundamental para evaluación del riesgo cardiovascular, pues el desequilibrio de ese marcador es un indicador de riesgo para enfermedades crónico-degenerativas y aumento de la mortalidad y, para tanto, es necesario acompañamiento de rutina, de forma regular, y la educación para el estilo de vida sano, siendo imprescindible para minimizar los riesgos de complicaciones<sup>(2-15)</sup>. Las hipótesis levantadas en este estudio sugieren que los cuidados con el paciente con esquizofrenia refractaria usando clozapina sea integral y el planeamiento de estrategias que visen minimizar el riesgo de alteraciones metabólicas, a fin de mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida deben ser uno de los principales focos del plano terapéutico individual de esos individuos<sup>(2-14)</sup>.

Los hallados de este estudio indicaron problemas relevantes al evidenciar la vulnerabilidad a que los pacientes con esquizofrenia refractaria están expuestos,

ya que las alteraciones metabólicas aumentan el riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y otras implicaciones en la salud, lo que interfiere directamente en la calidad de vida de esos pacientes. Siendo así, se torna imprescindible el desarrollo de acciones planeadas y el acompañamiento periódico de los niveles plasmáticos de los marcados bioquímicos que pueden llevar al SM, a fin de prevenir las alteraciones metabólicas.

En este sentido, es importante que los profesionales que están en contacto directo con esos pacientes conozcan sus diferentes perfiles metabólicos y los posibles efectos adversos a que están expuestos, para que puedan conducir el tratamiento adecuado para cada uno de ellos. Al conocer la posibilidad del apareamiento de esos efectos, podrá también orientar preventivamente a sus pacientes sobre la necesidad de promoción de hábitos de vida sanos, notadamente en lo que se refiere a una dieta sana y de la práctica de actividad física.

Las limitaciones de este estudio tienen relación con su validez externa, teniendo en cuenta que la muestra no fue probabilística, lo que implica necesidad de un análisis más cauteloso en lo que se refiere a la generalización de los resultados. El delineamiento de la investigación permitió estimar la prevalencia de los polimorfismos, así como los factores asociados, no siendo posible, por eso, realizar inferencias de causa y efecto. Además, se sugiere el desarrollo de investigaciones longitudinales, pues así es posible comprender mejor los aspectos pertinentes al desarrollo del SM, estableciendo asociaciones con los polimorfismos de interés. Sin embargo, este delineamiento respondió bien a las preguntas guidoras del estudio u a los objetivos de la investigación.

## Conclusión

Los resultados de este estudio indicaron que la prevalencia del SM en personas con esquizofrenia refractaria usando clozapina es elevada, pero no hubo asociación con los polimorfismos de interés. El genotipo ancestral parece ser un factor de protección contra hiperglicemia en esa muestra. Siendo así, tales hallados apuntan para la necesidad de realización de nuevos estudios que envuelvan el análisis genético y SM de pacientes con esquizofrenia refractaria, a fin de guiar el tratamiento medicamentoso y propiciar mejor calidad de vida.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) por el financiamiento de la investigación.

## Referencias

- World Health Organization. Mental health. Schizophrenia. Suíça. [cited Feb 22, 2015]. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)
- Freitas PHB, Pinto JAF, Nunes FDD, Souza ARS, Machado RM. Refractory schizophrenia: quality of life and associated factors. *Acta Paul Enferm.* 2016a; 29(1):60-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600009>
- Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(11):1254-60. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09168>
- Stroup T, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):166. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
- Fonseka TM, Tiwari AK, Gonçalves VF, Lieberman JA, Meltzer HY, Goldstein BI, et al. The role of genetic variation across IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 16(1):45-56. doi: 10.3109/15622975.2014.984631
- Kirsti K, Holmen J, Hveem K, Holmen TL. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status-The HUNT Study. *Plos One.* 2015; 10(10): e0139632. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139632>
- Moran ME, Pol HH, Gogtay N. A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain.* 2013; 136 (11):3215-26. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awt116>
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):231-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.10
- Vujic T, Nagorni O, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia.* [Internet]. 2016 Apr/Jun [cited Jan 2, 2017]; 20(2):110-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388510/>
- Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatry.* 2015 Dec; 11:51-7. doi: 10.2147/NDT.S75449
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112(17):2735-52. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/286784/>
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(4):505-14. doi: 10.1093/aje/kwn359
- Freitas PHB, Pinto JAF, Sousa PHA, Enes CL, Machado RM. Metabolic syndrome in patients with refractory schizophrenia: sociodemographic and clinical characteristics. *R Enferm Cent O Min.* 2016; 1(6):1976-93. doi: <http://dx.doi.org/10.19175/recom.v0i0.1179>
- Yu W, De Hert M, Moons T, Claes SJ, Correll CU, Van Winkel R, et al. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(2):186-92. doi: 10.1097/JCP.0b013e318283925e
- Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013; 3(1): 33-51. doi: 10.1177/2045125312464385
- Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011; 11(1):118-23. doi: 10.1186/1471-244X-11-118
- Cordeiro Q, Siqueira-Roberto J, Zung S, Vallada H. Association between the DRD2-141C Insertion/Deletion Polymorphism and Schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67(2):191-194. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000200004>
- Xiao L, Shen T, Peng DH, Shu C, Jiang KD, Wang GH. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. *J Int Med Res.* 2013; 41(4):1171-8. doi: 10.1177/0300060513483415
- Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogen Genom.* 2010; 20(9):569-72. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b

21. Zhai D, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2016; 71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314
22. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9(3):206-12. doi:10.1161/circoutcomes.115.002436
23. Banach M, Rysz J, Rizzo M, Otvos J, Toth PP, Pencina MJ, et al. Investigating dysfunctional HDL in selected groups of patients at high risk of cardiovascular events (DYS-HDL study): Protocol and organization. *Atherosclerosis.* 2014; 235(2):e171-e172. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.496
24. Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract.* 2015; 21(3):190-7. doi: 10.1097/PRA.0000000000000065

Recibido: 12.05.2017

Aceptado: 03.11.2017

---

Correspondencia:

Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto  
Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Dona Lindu  
Av. Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400  
Chanadour, Divinópolis, MG, Brasil  
35504296  
jeizzianiprof@gmail.com

**Copyright © 2018 Revista Latino-Americana de Enfermagem**

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.