

TRABAJO FIN DE GRADO



**Evaluación del efecto del sexo y el tabaquismo
sobre la paraoxonasa 1 en pacientes ingresados
con trastorno mental grave en el centro socio-
asistencial Dr Esquerdo**

GRADO EN FARMACIA

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autora: Sandra Espinosa Alonso

Modalidad: Observacional de corte transversal

Tutora/es: M^a Cruz Pellín Mira, Roger Ortiz Climent y Paco Martínez Granados

RESUMEN

Los pacientes psiquiátricos presentan un mayor riesgo de muerte prematura asociada, en la mayoría de los casos, debido a la presencia de distintas comorbilidades, destacando las enfermedades cardiovasculares. La enzima paraoxonasa 1 se caracteriza por tener propiedades protectoras frente a la oxidación lipídica, la inflamación y la teratogénesis, teniendo actividades como lactonasa, arilesterasa y paraoxonasa. Para la recogida de información clínica se requirió de la base de datos del centro socio-asistencial Dr. Esquerdo, HISCLIPA. El análisis estadístico de los datos obtenidos se ejecutó mediante el programa de libre acceso R statistics ver 4.2.2. Se caracterizó a la población del centro Dr. Esquerdo mediante variables sociodemográficas. Además, se evaluó la actividad enzimática de la PON1 frente al sexo y el consumo de tabaco. La patología mayoritaria entre los pacientes fue la esquizofrenia y los tóxicos más consumidos fueron tabaco y alcohol. El 48% presentó un solo diagnóstico; el 44% tenía 2 diagnósticos; el 8% contó con 3 comorbilidades y sólo un paciente presentó 4. En cuanto a la actividad enzimática, no se hallaron diferencias significativas entre hombres y mujeres; tampoco entre fumadores y no fumadores. Una de las limitaciones más relevantes del estudio fue el tamaño muestral, por lo que sería necesario seguir incorporando un mayor número de pacientes al estudio. En investigaciones futuras, convendría ajustar las variables de confusión y ampliar el estudio con análisis estadísticos multivariantes que permitan realizar un análisis más exhaustivo de los datos de la población.

Palabras clave: Paraoxonasa 1, trastorno mental grave, tabaco, sexo.

ABSTRACT

Psychiatric patients have an increased risk of premature death associated, in most cases, with the presence of various comorbidities, most notably cardiovascular disease. Paraoxonase 1 enzyme is characterised by protective properties against lipid oxidation, inflammation and teratogenesis, having lactonase, arylesterase and paraoxonase activities. For the collection of clinical information, the database of the Dr. Esquerdo social assistance centre, HISCLIPA, was used. Statistical analysis of the data obtained was performed using the freely available programme R statistics ver 4.2.2. The population of the Dr. Esquerdo centre was characterised using socio-demographic variables. In addition, PON1 enzyme activity was assessed against sex and tobacco consumption. The main pathology among the patients was schizophrenia and the most commonly consumed intoxicants were tobacco and alcohol. 48% of patients had a single diagnosis; 44% had two diagnoses; 8% had 3 comorbidities and only one patient had 4. In terms of enzyme activity, no significant differences were found between men and women, nor between smokers and non-smokers. One of the most relevant limitations of the study was the sample size, so it would be necessary to continue incorporating a larger number of patients into the study.. Future research should adjust for confounding variables and extend the study with multivariate statistical analyses to allow for a more comprehensive analysis of the population data.

Keywords: Paraoxonase 1, severe mental disorder, tobacco, sex.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

Ca²⁺: Cation calcio (2+)

CaCl₂: Cloruro de calcio

CMFA: Acetato de 4-(clorometil) fenilo

Cr²⁺: Cation cromo (2+)

DDD: Dosis diaria definida

DSM-5: Manual Diagnóstico y

Estadístico de los Trastornos Mentales

DZO: diazoxón

ECV: Enfermedades cardiovasculares

FAE: Fármacos antiepilépticos

HCl: Ácido clorhídrico

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

NaCl: Cloruro de sodio

OMS: Organización Mundial de la Salud

OP: Organofosforados

PA: Acetato de fenilo

PAHS: Acetato de fenilo con sal

PALS: Acetato de fenilo sin sal

PON1: Paraoxonasa 1

PON2: Paraoxonasa 2

PON3: Paraoxonasa 3

SIDA: Síndrome de
inmunodeficiencia adquirida

SM: Síndrome metabólico

SNC: Sistema nervioso central

TBC: Tuberculosis

TRIS: Tris(hidroximetil)aminometano

VIH: Virus de la inmunodeficiencia
humana

VLDL: Lipoproteína de muy baja
densidad

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	6
1.1. Síndrome metabólico, pacientes con diagnóstico psiquiátrico y paraoxonasa.....	6
1.2. Paraoxonasa 1 (PON1)	8
1.2.1. Genotipos de PON1.	8
1.2.2. Efecto de distintos factores en la actividad de PON1.....	9
1.3. Fármacos antiepilépticos (FAE) y PON1.....	13
1.4. Determinación de tres actividades de PON1 y genotipado inferido	13
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
3.1. Descripción muestral de los pacientes	16
3.2. Recogida de datos sociodemográficos.....	20
3.3. Análisis estadístico.	21
4. RESULTADOS.....	22
4.1. Descripción muestral de los pacientes por género.....	22
4.2. Evaluación de la actividad de la PON1.....	26
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cantidades y condiciones de cada componente del ensayo.....	15
Tabla 2: Genotipos frente a hombres y mujeres.....	16
Tabla 3: Capacitación frente a hombres y mujeres	21
Tabla 4: Nivel educativo frente a hombres y mujeres.....	22
Tabla 5: Diagnóstico psiquiátrico frente a hombres y mujeres.	23
Tabla 6: Drogas consumidas frente a hombres y mujeres.	24
Tabla 7: Otras comorbilidades frente a hombres y mujeres.	25
Tabla 8: Actividad de la PON1 frente al sexo.....	27
Tabla 9: Actividad de la PON1 frente al tabaquismo.	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: El síndrome metabólico está determinado por la combinación de factores ambientales y genéticos. Kordi-Tamandani <i>et al</i> , 2011	7
Figura 2: Regulación de la PON1. Reichert <i>et al</i> , 2021.....	8
Figura 3: Actividades CMPAasa de la PON1 en medio con sal o PAHS. Datos no publicados	16

1. ANTECEDENTES

1.1. Síndrome metabólico, pacientes con diagnóstico psiquiátrico y paraoxonasa

Los pacientes psiquiátricos presentan un elevado riesgo de mortalidad prematura, por encima de la media poblacional, debido a cualquier causa. Estudios epidemiológicos indican que la esperanza de vida para pacientes con trastornos psiquiátricos graves se ve disminuida entre 7 y 24 años. Hasta un 60% de la mortalidad observada en este tipo de pacientes se debe a comorbilidades físicas, con predominio de enfermedades cardiovasculares (ECV)¹. Por ello, con el fin de realizar una vigilancia más exhaustiva de aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar ECV, se acuñó el concepto de síndrome metabólico (SM).

Éste se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que predisponen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y engloba las siguientes afecciones: hipertensión, IMC elevado, hiperglucemia, dislipidemia e hipertrigliceridemia. El SM indica un estado preclínico para el desarrollo de ECV y diabetes¹.

Así, junto al elevado riesgo de

muerte por causas cardiovasculares descrito en los pacientes con diagnóstico psiquiátrico, se ha observado una mayor prevalencia en este grupo, hasta un 58% más elevada, en comparación con la de la población general. Ello sugiere que probablemente una gran parte de los mecanismos generales e inespecíficos que presentan este tipo de patologías, contribuyan a la comorbilidad existente en pacientes con SM e institucionalizados.

Por otro lado, el uso de medicación psicótropa como antipsicóticos, antidepresivos o estabilizadores del ánimo, pueden contribuir a aumentar todavía más el riesgo de sufrir anomalías metabólicas en estos pacientes². Estos

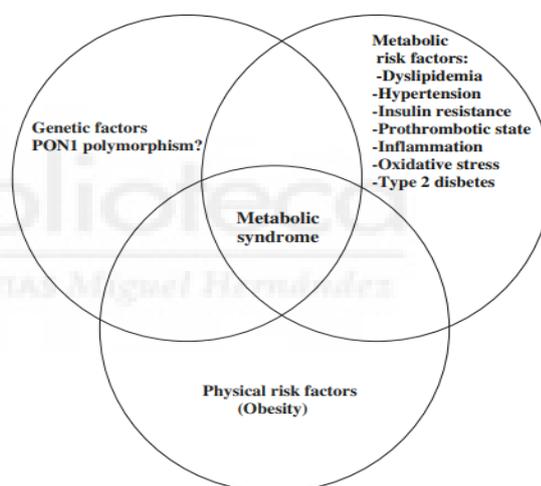


Figura 1: El síndrome metabólico está determinado por la combinación de factores ambientales y genéticos. Kordi-Tamandani et al, 2011.

medicamentos usados para tratar afecciones psiquiátricas afectan al funcionamiento de una familia de enzimas llamadas paraoxonasas (PON), caracterizadas por tener propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiaterogénicas³. Asimismo, se ha visto que contribuyen a la protección frente a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este grupo de enzimas está compuesto por tres miembros: PON1, PON2 y PON3. En primer lugar, la PON2 se expresa en casi todos los tejidos del organismo (cerebro, riñón, hígado y testículos), siendo el miembro más antiguo de la familia y el que da el nombre al grupo. Ello es debido a su capacidad para hidrolizar el paraoxón, un insecticida organofosforado altamente neurotóxico cuya acción en el organismo es la inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa⁴. Se suele encontrar en las mitocondrias y no presenta afinidad por las LDL. Entre sus funciones destacan su actividad lactonasa, antioxidante, antiapoptótica y de protección frente a la acción de las caspasas⁵. Por su parte, PON1 y PON3 son esterasas calcio-dependientes sintetizadas en el hígado, que van circulando por el plasma unidas a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), siendo la PON3 la que se une en menor concentración. La actividad catalítica y de protección de la PON3 es similar a la de la PON2^{5,6}. En cuanto a la PON1, además de unirse a las HDL, esta enzima puede encontrarse en asociación con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y en los quilomicrones postprandiales. El estudio se centrará en la PON1.

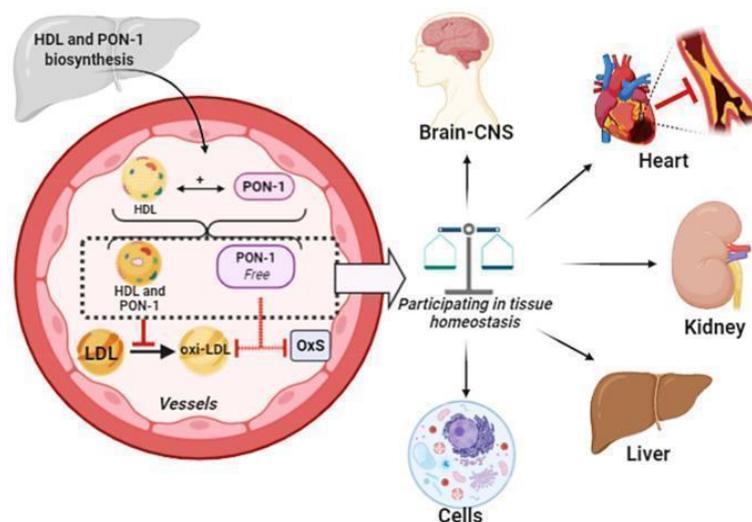


Figura 2: Regulación de la PON1. Reichert et al, 2021.

1.2. Paraoxonasa 1 (PON1)

La enzima PON1 fue identificada por primera vez en mamíferos en la década de 1950 y se ha encontrado en otros animales, aunque con actividad reducida. Mantiene su secuencia señal para unirse a las HDL en el extremo N. Además, tiene dos sitios de unión al calcio: uno para estabilizar la enzima y otro para la realización de su actividad hidrolítica. Por un lado, cuenta con tres cisteínas residuales en las posiciones: 353, 42 y 284; el primero y segundo forman un puente disulfuro a través de la cisteína 284 participando en su orientación o en la unión de la enzima a su sustrato. Esto último es esencial para el efecto protector de la PON1 frente a la oxidación de LDL. Por otro lado, la modificación selectiva de los residuos de ácido aspártico y ácido glutámico con carbodiimidas impide la unión del Ca^{2+} e inactiva la PON1 humana⁷. Por último, entre sus actividades destacan la arilesterasa, la fosfotriesterasa y la lactonasa⁵.

1.2.1. Genotipos de PON1

Los genes de las proteínas PON están localizados en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 7q21.3-22.1⁸. PON1 tiene más de 160 polimorfismos de un único nucleótido en el codón o en intrones y regiones reguladoras. La existencia de estos podría afectar a la eficacia en el splicing, la estabilidad del mensaje o la poliadenilación.

El polimorfismo más estudiado en la región codificante es Q192R aunque también se tienen referencias de L55M³. El primer polimorfismo mencionado se localiza en el sitio funcional activo y puede afectar a la estabilidad y la funcionalidad de la enzima. Se ha observado que la capacidad de unión de PON1 junto con las HDL disminuye en individuos con aloenzima Q en comparación con la aloenzima R. Por tanto, se dice que la existencia del polimorfismo Q192R afecta a la actividad catalítica de la enzima⁷.

Por otro lado, el otro polimorfismo relevante de la PON1, L55M, surge por el cambio entre aminoácidos en la posición 55. La aparición de L55M afecta a la estructura de la PON1, ya que la aloenzima M es más inestable y sufre proteólisis más rápidamente en comparación con la aloenzima L. Por ello, la aparición del polimorfismo en la posición 55 disminuye la concentración de la

enzima y, en consecuencia, también disminuye la actividad y el nivel de ARN mensajero (ARNm) de la PON1^{3,7,9}.

No obstante, debido a la presencia de tantos polimorfismos, en especial el L55M que altera la síntesis de enzima, el genotipado Q192R por PCR no tiene tanto valor a nivel clínico, por lo que es más importante conocer la actividad real del paciente. De hecho, un paciente puede ser QQ y estar más protegido, pero tener menos síntesis enzimática¹⁰.

La actividad de la PON1 puede variar entre individuos hasta 50 veces y dentro de un mismo organismo hasta 15 veces³. Esta variabilidad de la actividad depende en gran medida de la existencia de estos polimorfismos y, en consecuencia, de la información genética. Además de lo anteriormente mencionado, factores como distintos estilos de vida, dietas o tratamientos farmacológicos, entre otros, juegan un papel significativo en los cambios en la actividad¹¹.



1.2.2. Efecto de distintos factores en la actividad de PON1

➤ Organofosforados (OP)

La PON1 es conocida por ser un biomarcador esencial en la toxicidad de los OP en vertebrados¹². Su actividad catalítica hacia varios sustratos oxon sirve como predictor de su nivel de protección in vivo. En los últimos años 30 se ha estudiado esta capacidad catalítica en los diversos polimorfismos existentes en esta familia dado que cada uno de ellos posee una eficiencia distinta en la desintoxicación de compuestos OP específicos¹³.

En estudios realizados en líneas celulares de carcinoma hepatocelular humano que fueron tratadas con metilparatió y clorpirifós se observó una disminución significativa en la expresión del ARNm de la PON1, junto con el aumento de la liberación de mediadores de la inflamación^{8,14,15}.

➤ Metales pesados

Están relacionados con numerosas comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y aterosclerosis¹⁶. Anteriormente, se sabía que metales de tierras raras como el cerio y el lantano inhiben la actividad de PON1. Recientemente, iones metálicos como el Cr^{2+} , Fe^{2+} y el Zn^{2+} se incluyeron en la lista de inhibidores de la PON1¹⁷.

Por lo general, la toxicidad de estos metales se basa en la oxidación de biomacromoléculas que causan daño en el ADN y estrés oxidativo. Además, una exposición prolongada a los mismos agota recursos de glutatión (GSH) inactivando enzimas antioxidantes entre las que se encuentra la PON1⁸.

➤ Lípidos en la dieta

Factores dietéticos interfieren directamente en la modulación de PON1, ya sea inhibiéndola o activándola. Concretamente, la cantidad y el tipo de lípidos consumidos son factores esenciales en la regulación de esta enzima.

Por una parte, dietas ricas en colesterol provocan un aumento en la respuesta inflamatoria tras la secreción de citoquinas inflamatorias en el intestino. Por otro lado, la presencia de leucocitos en el tejido hepático aumenta el estrés oxidativo y la producción de peróxidos lipídicos, causando una regulación a la baja de la expresión de PON1. En ambos casos, esta alteración de la regulación puede resultar en la inhibición de la expresión del gen PON1, disminuyendo la secreción de paraoxonasa¹⁸.

Asimismo, la ingesta elevada de lípidos oxidados de ácidos grasos sometidos a alta exposición térmica, contribuye a la secreción de quilomicrones oxidados y, por tanto, a la aparición de HDL oxidadas en el hígado. Esta modificación supondría la disminución de la capacidad de PON1 de unirse a las HDL.

Por último, en diversos estudios se ha observado que la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados aumenta la actividad de PON1⁸.

➤ Actividad física

No hay muchos estudios en la literatura que expliquen la posible influencia de la actividad física diaria en la regulación de la PON1. Se cree que la estimulación de los sistemas antioxidantes endógenos a consecuencia de la realización de actividad física regular provoca la reducción del estrés oxidativo, dando como resultado un aumento de la actividad de PON1. A nivel genético, la actividad física incrementa la liberación de radicales libres lo que también induce la transcripción de genes antioxidantes endógenos como el de la PON1.

Si bien algunos estudios no han podido demostrar el aumento de la PON1 tras realizar actividad física diaria. Por tanto, no está clara la relación entre actividad deportiva y aumento de la paraoxonasa¹⁹.

➤ Ingesta de glucosa

Un exceso de glucosa aumenta la peroxidación lipídica y la modificación oxidativa de las HDL, provocando cambios en la estructura y composición de la apoproteína²⁰. Como consecuencia, la actividad de la PON1 se ve disminuida. Asimismo, los productos de la peroxidación lipídica inactivan a la enzima de manera directa⁸.

➤ Compuestos derivados de plantas

En productos alimenticios de origen vegetal, así como en frutas y verduras, existen una serie de sustancias químicas denominadas polifenoles. Son un grupo heterogéneo de compuestos biológicos entre los que se encuentran los flavonoides. Todos ellos previenen del síndrome metabólico, las disfunciones endoteliales y las enfermedades cardiovasculares debido a sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias. En un estudio de Wasseem Rock *et al*, 2008, se observó un aumento de la actividad enzimática de la

PON1, así como un aumento de su asociación con las HDL, reduciéndose los marcadores oxidativos después de 6 semanas tras la ingesta de zumo de granada²¹. Esta relación quedó confirmada en estudios posteriores^{22,23,24,25}.

➤ Consumo de alcohol

La ingesta moderada de alcohol incrementa la actividad de PON1, mientras que en el suero de personas alcohólicas se ha visto que la actividad de la misma se reduce en un 45% comparada con la de no alcohólicos²⁶. Por un lado, se ha demostrado que la ingesta leve de alcohol estimula el aumento del ARNm que codifica la expresión de PON1 en el hígado de ratas y seres humanos. Por otra parte, una ingesta excesiva de alcohol inhibe la expresión génica de la actividad de PON1 independientemente del polimorfismo. El hecho de que el alcohol en pequeñas dosis favorezca la actividad de la enzima parece estar en relación con su capacidad para aumentar la concentración de las HDL fomentando, así, su asociación con la enzima⁹.

➤ Consumo de tabaco

Está ampliamente demostrado que los fumadores son más susceptibles de padecer enfermedades cardiovasculares o de resistencia a la insulina. Las alteraciones del perfil lipídico de estos pacientes suponen un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en suero, una mayor síntesis de VLDL y una disminución del colesterol HDL y, en consecuencia, un decaimiento de la actividad paraoxonasa. Además, el humo de los cigarrillos cuenta con numerosos compuestos oxidativos y metales pesados, así como compuestos reactivos como los aldehídos o los hidrocarburos aromáticos que afectan negativamente a la PON1, inhibiéndola directamente. La unión directa de todas estas especies reactivas al sitio activo de la PON1 y, el consiguiente impedimento estérico cerca de la región donde se une el sustrato, provoca la inactivación de ésta. De la misma forma, la unión

a los residuos tiol de la cisteína en la estructura de la enzima también contribuye a su inhibición⁸.

Hay publicados algunos estudios que confirman de forma independiente que existe una influencia perjudicial del tabaquismo con la actividad de la PON1^{27,28,29,30}.

1.3. Fármacos antiepilépticos (FAE) y PON1

Los pacientes cuyo diagnóstico es principalmente epilepsia o trastornos bipolares son tratados con fármacos antiepilépticos (FAE), como es el ácido valproico. Este tipo de fármaco es capaz de crear radicales libres y de provocar con ello, la aparición de alteraciones metabólicas en algunos pacientes con riesgo de sufrir arteriosclerosis, tanto en niños como adultos, dado que aumenta la peroxidación lipídica y, por tanto, se convierte en un factor importante en la presencia de la misma^{31,32}. Por otro lado, según los resultados de algunos estudios, la epilepsia parece aumentar el estrés oxidativo y el riesgo aterosclerótico^{33,34}.

1.4. Determinación de tres actividades de la PON1 y genotipado inferido en la población de estudio

En el contexto de la línea de investigación, se dispusieron de los datos de las actividades de la PON1 en el suero de 80 pacientes medidas con métodos explicados en Ritchter *et al.* 2008 y Dragonov *et al.* 2000 que se explicarán con brevedad^{10,35}.

El alelo 192R es más sensible que el 192Q a perder actividad arilesterasa al encontrarse en un medio salino, pudiendo inferir el genotipado a la vez que se pueden conocer las actividades de los individuos, el fenotipo y, por ende, el grado de funcionalidad de la enzima.

Se usaron los sustratos no organofosforados acetato de 4-(clorometil)fenilo (CMPA), acetato de fenilo (PA) y dihidroumarina (DHC); y dos tipos de tampones: tris (hidroximetil)aminometano 2 mM y cloruro cálcico (CaCl₂) 1 mM, a pH 8 sin sal (LS, del inglés *low salt*), y otro con alta concentración de sal (HS, *high salt*) a 2M NaCl.

A partir de esto se pudieron analizar las cuatro actividades siguientes:

- 1) Arilesterasa sin sal (PALasa), utilizando el sustrato PA (3,26 mM), con tapón LS.
- 2) Arilesterasa con sal (PAHSasa), utilizando el sustrato PA (3,26 mM), con tampón HS.
- 3) CMPAasa utilizando CMPA (3 mM), con tampón LS.
- 4) Lactonasa usando DHC (1 mM).

Las condiciones del ensayo se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1: Cantidades y condiciones de cada componente del ensayo.

Actividad	CMPAasa	Arilesterasa		Lactonasa
Sustrato	CMPA	PA		DHC
Tampón	LS	LS (PALSasa)	HS (PAHSasa)	LS
[Concentración de sustrato] (mM)	3	3,26	3,26	1
Dilución muestra	[1:40]	[1:80]	[1:40]	[1:40]
Producto reacción	4-(clorometil)fenol	Fenol	Fenol	3-(2 hidroxifenil propionato)
λ Detección (nm)	280	270	270	270

Se usó 5 μ L de suero diluido en tampón LS. Para estudiar la actividad de la PON1 se usaron lectores de absorbancias en microplacas SPECTROstar, OMEGA (BMG Labtech). Las microplacas cuentan con 96 pocillos y se utiliza una placa por cada actividad. Éstas se midieron por triplicado, registrando también el blanco (solamente tampón), y el efecto de la hidrólisis química (tampón y sustrato sin suero).

Al tener la actividad PAHSasa y CMPAasa, se superpusieron en una gráfica (Fig. 3), para poder identificar el genotipo de cada paciente, hallando así aquellos individuos que presentaban genotipo QQ, dado que tuvieron mayor actividad CMPAasa. La actividad enzimática en población con genotipo

homocigoto (RR) se vio inhibida por la presencia de sal en el medio. Las actividades intermedias de la PON1 correspondieron con los genotipos heterocigotos (QR).

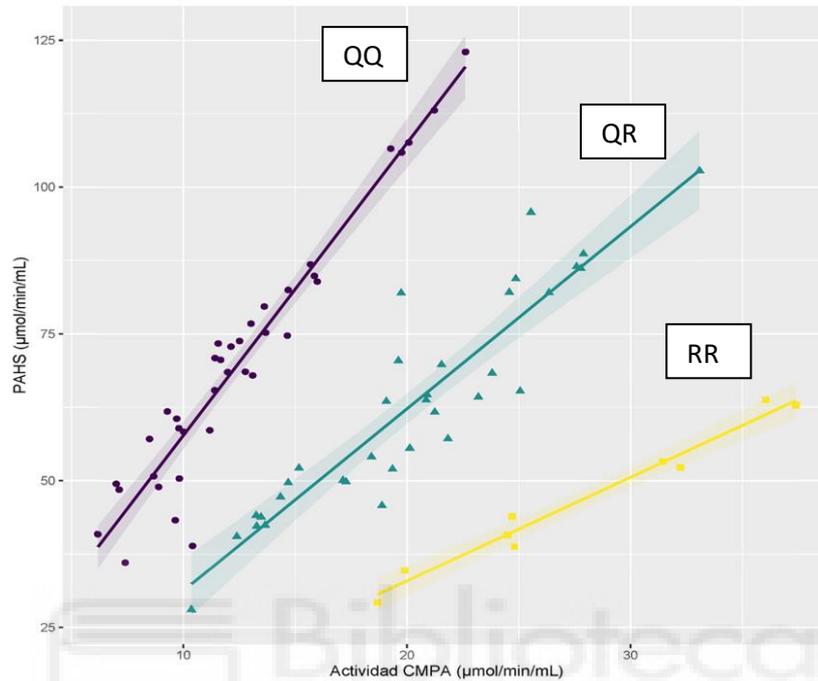


Figura 3: Actividades CMAA de la PON1 en medio con sal o PAHS. Datos no publicados.

En la Tabla 2, se muestran los resultados del genotipo inferido. El genotipo predominante en ambos sexos fue QQ, presentándose en un 48.9% de los hombres y en un 48.5% de las mujeres. En segundo lugar, aparece el genotipo QR, presente en un 36.2% de los hombres y un 45.5% de las mujeres. Por último, se encuentra RR, en un 14.9% de los hombres y un 6.06% de las mujeres. No obstante, las diferencias entre ambos sexos no fueron estadísticamente significativas. (p-valor=0.448).

Tabla 2: Genotipos frente a hombres y mujeres.

Alelos	Genotipos totales	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
QQ	39 (48.8%)	23 (48.9%)	16 (48.5%)	0.448
QR	32 (40.0%)	17 (36.2%)	15 (45.5%)	
RR	9 (11.2%)	7 (14.9%)	2 (6.0%)	

Por todo lo anteriormente mencionado, en este proyecto se realizó una descripción sociodemográfica de pacientes psiquiátricos del centro socio-asistencial Dr. Esquerdo.

Debido a la gran cantidad de variables que pueden modificar la actividad de la PON1, en el presente estudio, se evaluó la influencia que pueden tener factores como el sexo en la actividad enzimática. Además, dada la influencia descrita del tabaco en la alteración del perfil lipídico, se analizó la actividad de la PON1 de pacientes con diagnóstico psiquiátrico del centro Doctor Esquerdo que estaban estabilizados con ácido valproico, correlacionándolo con el efecto del tabaco sobre la actividad enzimática.



2. OBJETIVOS

1. Describir la población psiquiátrica con trastorno mental grave del centro socio-asistencial Dr. Esquerdo.
2. Evaluar la actividad de la paraoxonasa 1 en función del sexo.
3. Evaluar la actividad de la paraoxonasa 1 en función del consumo de tabaco.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Descripción muestral de los pacientes

El estudio cuenta con 80 pacientes del Centro Social Asistencial del Doctor Esquerdo (San Juan, Alicante), cuya actividad se centra en la rehabilitación social y asistencia clínico-sanitaria a personas con patologías mentales crónicas y subagudas graves.

Las muestras de sangre obtenidas de los pacientes fueron extraídas en el propio centro con su posterior almacenamiento en nitrógeno líquido para que pudiesen ser trasladadas al laboratorio de Toxicología en el Campus de Elche de la Universidad Miguel Hernández (UMH). Previo a la extracción de sangre, se contó con los consentimientos informados de cada paciente.

Por otro lado, se accedió a los historiales clínicos de los pacientes del centro socio-asistencial Dr. Esquerdo, a través de un programa interno HISCLIPA, donde se almacenan todos los datos relativos a los mismos. El estudio se centró en la recogida de datos farmacológicos (fecha de inicio al tratamiento), clínicos (diagnóstico oficial, otras comorbilidades, alergias e infecciones) y sociales (nacimiento, edad, sexo, fecha de ingreso, situación, tutor, lugar de residencia, instrucción y consumo de drogas).

Las dosis reflejadas de fármacos se expresaron mediante la dosis diaria definida (DDD), que, según la OMS (2019), es la unidad técnica de medida que corresponde con la dosis media diaria para su principal indicación a través de una vía de administración probada en adultos. Ésta se calcula dividiendo la cantidad de principio activo dispensado por la DDD del principio activo.

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante (CEI) y el Comité de Ética de Investigación (COIR) mediante el código: TFG.GFA.MPM.SEA.230425.

3.2 Recogida de datos sociodemográficos

Para completar el estudio, además del análisis de laboratorio, se realizó una recogida de datos demográficos generales de los pacientes que, mediante el programa estadístico R versión 4.2.2, han sido clasificados en base al sexo.

Los datos de las historias clínicas se obtuvieron a través de la base de datos del centro (HISCLIPA), donde se recoge información de todos los pacientes que han pasado por el centro socio-asistencial Doctor Esquerdo, ya sea durante un corto o largo período de tiempo. La recolección de datos se realizó de aquellos pacientes que firmaron el consentimiento informado y, por tanto, de los que se pudo analizar su muestra en el laboratorio. Se registraron todos los datos obtenidos utilizando el programa Excel, en hojas configuradas según el protocolo del estudio con el que este trabajo ha colaborado.

Las variables demográficas que se recopilaron fueron: sexo, edad, estado civil, nivel de instrucción, tipo de ingreso, situación legal y tutor. Por otro lado, se agruparon evidencias de antecedentes de consumo de drogas, especialmente de tabaco; antecedentes de enfermedad orgánica y, por último, diagnóstico de enfermedad psiquiátrica basado en la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). Este conjunto de datos se clasificó según el sexo para su estudio.

3.3. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa de libre acceso R statistics ver 4.2.2. Las variables categóricas se representaron en número de casos y frecuencias en porcentajes entre paréntesis. Las variables numéricas se expresaron en medianas y entre corchetes el primer y segundo cuartil [Q1-Q3]. Se aplicó un test de normalidad de Shapiro-Wilk a las variables continuas, usando un nivel de significancia de 0,05. Para las distribuciones paramétricas se realizó una t-Student para dos grupos y de U de Mann-Whitney para los no paramétricos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor P fuera menor de 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Descripción muestral de los pacientes por género

➤ Capacitación

Como se puede advertir en la Tabla 3, en lo que refiere al nivel de capacitación, en el grupo de hombres, un 51.1% de los mismos estaban capacitados para su vida diaria, seguido de un 38.3% de individuos incapacitados con tutela y de un 6.38%, de incapacitados con curatela. En el grupo de las mujeres, un 33.3% de ellas constaban como incapacitadas con tutela, un 15.2% de ellas estaban capacitadas, mientras que un 6.06% de las mismas figuraban como incapacitadas con curatela. Sin embargo, en algunos miembros, tanto hombres como mujeres, el tipo de incapacidad estaba por determinar. Con todo, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos (p-valor=0.626).

Tabla 3: Capacitación frente a hombres y mujeres.

Capacitación	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
Capacitado	24 (51.1%)	5 (15.2%)	0.626
In con tutela	18 (38.3%)	11 (33.3%)	
In con curatela	3 (6.38%)	2 (6.06%)	
In en trámite	2 (4.26%)	4 (12.1%)	

➤ Nivel de instrucción

En la Tabla 4, se muestra la distribución del grado de nivel educativo en función del sexo. Del total de 80 pacientes, no se pudo conocer el nivel de estudios de 29 de ellos. Así, tanto en hombres como en mujeres, el grado de educación más prevalente fue el de estudios primarios o certificado de escolaridad, con un 27.7% y un 18.2% de los casos, respectivamente. De nuevo, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres (p-valor=0.804).

Tabla 4: Nivel educativo frente a hombres y mujeres.

Nivel educativo	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
No sabe leer o escribir	0 (00.0%)	2 (6.06%)	0.804
Estudios primarios incompletos	6 (12.8%)	4 (12.1%)	
Estudios primarios o Certificado de Escolaridad	13 (27.7%)	6 (18.2%)	
Bachillerato Elemental o Graduado Escolar	1 (2.13%)	2 (6.06%)	
Formación Profesional	4 (8.51%)	3 (9.09%)	
Formación Profesional 2º Grado (Aprendizaje)	2 (4.26%)	2 (6.06%)	
Bachillerato Superior, BUP o COU	2 (4.26%)	2 (6.06%)	
Título Universitario de Grado Medio	1 (2.13%)	1 (3.03%)	
Desconocido	18 (38.3%)	11 (33.3%)	

➤ Diagnóstico psiquiátrico

La tabla que sigue, Tabla 5, refleja el diagnóstico de los pacientes, presentando, algunos de ellos, varios diagnósticos psiquiátricos. En primer lugar, tanto hombres como mujeres fueron mayormente diagnosticados de esquizofrenia, con un 80.9% y un 75.8%, respectivamente. Un porcentaje notable de los hombres, 34%, fueron diagnosticados, además, de trastorno de la personalidad, mientras que solo un 21.2% de las mujeres lo fue. Destaca, también, el diagnóstico de bipolaridad, presente en un 12.8% de los hombres y un 12.1% de las mujeres. El 48% presentó un solo diagnóstico; el 44% tenía 2 diagnósticos; el 8% contó con 3 comorbilidades y; finalmente, sólo un paciente presentó cuatro. Según los datos registrados hasta el momento, 6 pacientes (3 de cada grupo), se quitaron la vida. Finalmente, ningún paciente fue diagnosticado de autismo, Parkinson o Alzheimer. En este caso, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los sexos (p-valor>0.05)

Tabla 5: Diagnóstico psiquiátrico frente a hombres y mujeres.

Diagnóstico psiquiátrico	Diagnóstico total	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
Esquizofrenia	63 (78.8%)	38 (80.9%)	25 (75.8%)	0.787
Suicidio/autolesión	6 (7.50%)	3 (6.38%)	3 (9.09%)	0.687
Depresión	6 (7.50%)	1 (2.13%)	5 (15.2%)	0.077
Ansiedad	4 (5.00%)	2 (4.26%)	2 (6.06%)	1.000
Trastorno de personalidad	23 (28.7%)	16 (34.0%)	7 (21.2%)	0.319
Autismo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
TOC	5 (6.25%)	3 (6.38%)	2 (6.06%)	1.000
Trastorno de bipolaridad	10 (12.5%)	6 (12.8%)	4 (12.1%)	1.000
Epilepsia	3 (3.75%)	2 (4.26%)	1 (3.03%)	1.000
Parkinson	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Alzheimer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	.
Otros diagnósticos	9 (11.2%)	5 (10.6%)	4 (12.1%)	1.000
Desconocido	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000

➤ **Drogas consumidas**

El tipo de drogas consumidas por los pacientes se reflejan en la Tabla 6. Algunos pacientes refirieron consumo de más de un tipo de sustancia. Por lo general, se advierte un mayor consumo de drogas en el grupo de hombres respecto al de mujeres. Las sustancias más consumidas en ambos grupos fueron el tabaco y el cannabis. El grupo de hombres exhibió un notable consumo de cocaína, con una representación del 17% de los mismos. En el caso del alcohol, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de hombres y mujeres (p-valor=0.001); siendo mayor en hombres, 36.2% de ellos, frente a un 3.03% de las mujeres.

Tabla 6: Drogas consumidas frente a hombres y mujeres.

Drogas consumidas	Drogas consumidas Totales	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
Tabaco	59 (73.8%)	37 (78.7%)	22 (66.7%)	0.343
Alcohol	18 (22.5%)	17 (36.2%)	1 (3.03%)	0.001
Heroína	4 (5.00%)	3 (6.38%)	1 (3.03%)	0.639
Metadona	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000
Cocaína	10 (12.5%)	8 (17.0%)	2 (6.06%)	0.184
Cannabis	21 (26.2%)	16 (34.0%)	5 (15.2%)	0.103
Alucinógenos	3 (3.75%)	3 (6.38%)	0 (0%)	0.264
Anfetaminas	2 (2.50%)	1 (2.13%)	1 (3.03%)	1.000
Éxtasis	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000
BDZ	2 (2.50%)	2 (4.26%)	0 (0%)	0.509
Otros depresores	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000
Otras drogas	2 (2.50%)	1 (2.13%)	1 (3.03%)	1.000

➤ Otras comorbilidades

Además de las patologías relacionadas con la salud mental, muchos de los pacientes presentaban otras comorbilidades (Tabla 7). En ambos grupos, la patología más predominantemente identificada en hombres y mujeres fue la alergia, en un 23.4% de los hombres y un 24.2% de las mujeres. Así, afecciones cardiovasculares relacionadas con el síndrome metabólico como la dislipidemia y la obesidad, estaban presentes en más de un 10% de los pacientes de ambos grupos.

Por otra parte, el 23.4% de los hombres presentaban otras patologías respiratorias diferentes a las descritas en la tabla, y un 17% estaba afectado por hepatitis o ictericia.

En lo que respecta a las mujeres, un 18.2% de las mismas exhibían infecciones de partes blandas, y un 18.2% presentaban patología osteoarticular.

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la hepatitis o ictericia (p-valor= 0.018); presentándose en un 17% de los hombres y en ninguna mujer. También, fueron significativas las diferencias entre hombres y mujeres en el caso de la dislipidemia (p-valor=0.013), presentándose en solamente un 10.6% de los varones frente a un 36.4% de las mujeres.

Tabla 7: Otras comorbilidades frente a hombres y mujeres.

Otras comorbilidades	Comorbilidades totales	Hombres (N=47)	Mujeres (N=33)	p.valor
Congénitas	2 (2.50%)	1 (2.13%)	1 (3.03%)	1.000
Alergias	19 (23.8%)	11 (23.4%)	8 (24.2%)	1.000
Infecciones de partes blandas	9 (11.2%)	3 (6.38%)	6 (18.2%)	0.151
ETS	3 (3.75%)	0 (0%)	3 (9.09%)	0.066
TBC	3 (3.75%)	2 (4.26%)	1 (3.03%)	1.000
Otras pleuropulmonares	13 (16.2%)	11 (23.4%)	2 (6.06%)	0.078
Osteoarticular	9 (11.2%)	3 (6.38%)	6 (18.2%)	0.151
VIH	4 (5.00%)	2 (4.26%)	2 (6.06%)	1.000
SIDA	1 (1.25%)	0 (0%)	1 (3.03%)	0.413
Infección del SNC	3 (3.75%)	2 (4.26%)	1 (3.03%)	1.000
Hepatitis o ictericia	8 (10.0%)	8 (17.0%)	0 (0%)	0.018
Esteatosis	2 (2.50%)	1 (2.13%)	1 (3.03%)	1.000
Otra hepatopatía	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000
Cáncer	4 (5.00%)	1 (2.13%)	3 (9.09%)	0.301

Osteoporosis	1 (1.25%)	0 (0%)	1 (3.03%)	0.413
Diabetes	6 (7.50%)	2 (4.26%)	4 (12.1%)	0.224
Dislipidemia	17 (21.2%)	5 (10.6%)	12 (36.4%)	0.013
Sobrepeso	4 (5.00%)	1 (2.13%)	3 (9.09%)	0.301
Obesidad	19 (23.8%)	10 (21.3%)	9 (27.3%)	0.724
Teratogénica	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1,000
Problemas de fertilidad	1 (1.25%)	1 (2.13%)	0 (0%)	1.000
Traumatismos	14 (17.5%)	11 (23.4%)	3 (9.09%)	0.174
Otras patologías	29 (36.2%)	14 (29.8%)	15 (45.5%)	0.231

4.2. Evaluación de la actividad de la PON1

➤ Actividad de la PON1 frente al sexo

En la Tabla 8 se muestra la actividad de la PON 1 utilizando diferentes sustratos y medios para su medición, frente a la variable “sexo”. Para cada comparación, se obtuvieron la mediana y los cuartiles Q1 y Q3.

La enzima presentó mayor actividad en presencia del tampón sin sal o PALS, con una mediana de 99.7 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ en hombres y 108 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ en mujeres, sin diferencias significativas entre los grupos ($p\text{-valor}=0.880$). Así, en el grupo de varones el 50% de los valores se encontraban entre 82.2 y 132 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$; mientras que en el de mujeres, se hallaban entre 80.7 y 128 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$.

Asimismo, la actividad de la enzima fue menor cuando se empleó el sustrato CMPA. La mediana en el grupo de hombres fue 17.3 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$, siendo 15.2 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ en el caso de las mujeres. En este caso, tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias entre estos grupos ($p\text{-valor}=0.781$). En cuanto a la distribución de los datos, en hombres, el 50% de los

datos se hallaban comprendidos entre 12.2 y 21.1 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$; y en mujeres, entre 11.7 y 20.9 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$.

Por último, en el caso del tampón PAHS y el sustrato DHC, presentaron unos valores de actividad enzimática intermedia entre los descritos anteriormente, y las diferencias entre los sexos no fueron significativas ($p\text{-valor}>0.05$).

Tabla 8: Actividad de la PON1 frente al sexo.

ACTIVIDAD DE LA PON 1 FRENTE AL SEXO			
¿Sexo?	Hombre (N= 47)	Mujer (N= 33)	p.valor
CMPA	17.3 [12.2;22.1]	15.2 [11.7;20.9]	0.781
PALS	99.7 [82.2;132]	108 [80.7;128]	0.880
PAHS	59.0 [46.5;76.0]	64.6 [54.1;74.7]	0.293
DHC	22.4 [18.8;25.8]	22.8 [21.4;27.8]	0.204

➤ Actividad de la PON1 frente al tabaco

En lo referente al consumo de tabaco (Tabla 9), de los 80 pacientes, 59 de ellos fumaban y 21 no.

Respecto a la actividad de la PON1 en relación al tabaco, los resultados mostraron una mayor actividad enzimática cuando se utilizó el medio PALS, tanto en personas fumadoras como no fumadoras. En no fumadores, el 50 % de los datos se encontraban entre 82.7 y 109 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$, con una mediana de 90.8 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$. En el caso de los fumadores, la mitad de los valores estaban contenidos entre 79.1 y 134 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$, siendo 108 la mediana. No se detectaron diferencias significativas en la actividad de la enzima entre fumadores y no fumadores ($p\text{-valor}=0.035$).

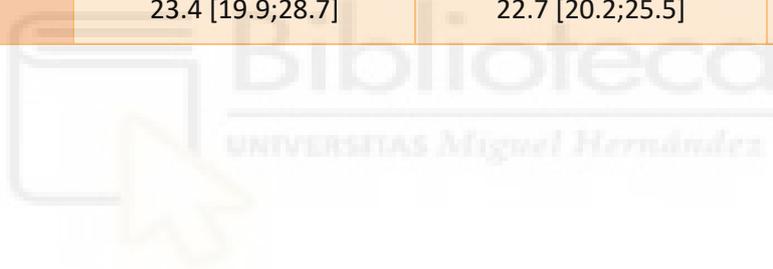
Por otro lado, la menor actividad de la enzima se observó en aquellos casos en los que la muestra fue tratada con el sustrato CMPA. La mediana obtenida en el grupo de no fumadores fue 14.3 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$, con el 50% de los valores entre 12 y 21.5 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$. En el grupo de consumidores de tabaco, la mediana de los datos fue de 17.3 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$, estando el 50% de los

resultados comprendidos entre 12 y 21.5 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$. Las diferencias estudiadas entre ambos grupos resultaron no ser significativas ($p\text{-valor}=0.797$).

Finalmente, utilizando el tampón PALS y el sustrato DHC, los valores de la actividad de la enzima fueron intermedios respecto a los mostrados con anterioridad. De nuevo, en ninguno de los dos casos las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas. ($p\text{-valor}>0.05$).

Tabla 9: Actividad de la PON1 frente al tabaquismo.

ACTIVIDAD DE LA PON 1 FRENTE AL TABAQUISMO			
¿Fuma?	No Fumador (N= 21)	Fumador (N= 49)	p.valor
CMPA	14.3 [12.0;21.5]	17.3 [12.0;21.5]	0.797
PALS	90.8 [82.7;109]	108 [79.1;134]	0.235
PAHS	68.0 [59.0;74.7]	58.6 [48.7;76.0]	0.147
DHC	23.4 [19.9;28.7]	22.7 [20.2;25.5]	0.262



5. DISCUSIÓN

La elección de la población situada en el centro Dr. Esquerdo, permitió tener un mayor control de variables como la dieta que siguen, la toma de psicofármacos y, fundamentalmente, el consumo de drogas. En el centro socio-asistencial el consumo de alcohol, y de otras drogas, está terminantemente prohibido. Sin embargo, les está permitido a los pacientes consumir tabaco.

Como inconveniente, cabe destacar que algunos datos demográficos y sanitarios de las historias clínicas de los pacientes estaban incompletos. Además, la implantación del sistema informático en el año 2014 limitó la posibilidad de acceder a ciertos datos con anterioridad a esta fecha.

Aun así, la población actual contaba con 80 pacientes, 47 hombres y 33 mujeres, con un mayor porcentaje de hombres capacitados legalmente y de mujeres incapacitadas con tutela. El nivel de estudios no se conocía en la mayoría de los casos. La patología más prevalente fue la esquizofrenia, seguida del trastorno de la personalidad y las drogas consumidas preferiblemente fueron tabaco y alcohol.

Del análisis de la actividad de la enzima PON1 frente a la variable del sexo, los resultados obtenidos en este trabajo concluyen que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En un estudio desarrollado por Sepahvand *et al*⁶⁶, se analizó la actividad enzimática de la paraoxonasa en muestras de suero en una población de 132 individuos y compararon los resultados obtenidos en muestras de hombres y de mujeres, no encontrando diferencias significativas entre los grupos. Los autores dedujeron que podría deberse a la variabilidad intra- e interindividual como consecuencia de la interacción e influencia de ciertos factores como el sexo, la edad, la etnia, etc.

No obstante, se han encontrado discrepancias con estudios desarrollados anteriormente. En un trabajo llevado a cabo por Trentini *et al*⁶⁷. en 2019, compararon la actividad de la PON1 en el suero de hombres y mujeres y su posible relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y obesidad. En este caso, las diferencias halladas entre hombres y mujeres fueron

estadísticamente significativas, siendo mayor la actividad enzimática en mujeres, independientemente de la edad (p -valor <0.001). Estos resultados son consistentes con los hallados en otros estudios realizados en ratas, donde la actividad enzimática de la paraoxonasa era mayor en el grupo de hembras que en el de machos^{38,39}. Según estudios realizados en mujeres y en células hepáticas de rata, se cree que la paraoxonasa puede verse inhibida en las hembras como resultado de la presencia de ciertos niveles de progesterona y, especialmente, de estradiol^{37,40,41}. Sin embargo, en seres humanos se espera que estas diferencias se vean minimizadas por la existencia de diversidad genética en la población^{36,42}. Por tanto, esta asociación todavía no está clara. De hecho, existen discordancias en la literatura acerca de si los niveles de paraoxonasa en mujeres menopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas varían^{43,44}, reflejando, por tanto, la complejidad del tema y la necesidad de más estudios para esclarecer dichas relaciones.

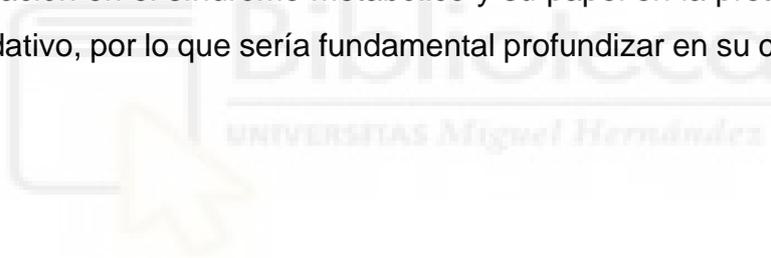
En cuanto al estudio de la posible influencia del consumo de tabaco en la actividad enzimática de la PON1, el presente proyecto no halló diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores. Sin embargo, estos resultados discrepan de los descritos mayormente en la bibliografía. Estudios que consideraron fumadores y no fumadores, hallaron que la actividad enzimática de la PON1 era significativamente mayor en individuos no fumadores⁴⁵. Otros, donde se realizó la misma comparación, pero esta vez en distintos sustratos obtuvo resultados similares⁴⁹. Asimismo, esta relación también ha sido descrita en modelos murinos en los que se expuso a ratones al humo del tabaco⁵⁰.

El humo del tabaco tiene un alto contenido de sustancias oxidantes que promueven un efecto oxidativo en plasma y tejidos. Además, el consumo de tabaco aumenta la peroxidación lipídica y el aumento de radicales libres por inhibición de enzimas antioxidativas como la superóxido dismutasa o la glutatión peroxidasa. Todo ello contribuye al daño del endotelio vascular, promueve la alteración de biomoléculas como el ADN, lípidos y proteínas, además de alterar el balance oxidativo/antioxidante y destruir el sistema defensivo celular, aumentando, así, el estrés oxidativo^{47,48,51}.

Desafortunadamente, no se ha podido realizar un análisis comparativo de la actividad enzimática de la PON1 con el sexo y el tabaco simultáneamente, ya que se trata de un análisis estadístico multivariante que no se ha podido desarrollar en el proyecto actual debido al reducido tamaño muestral.

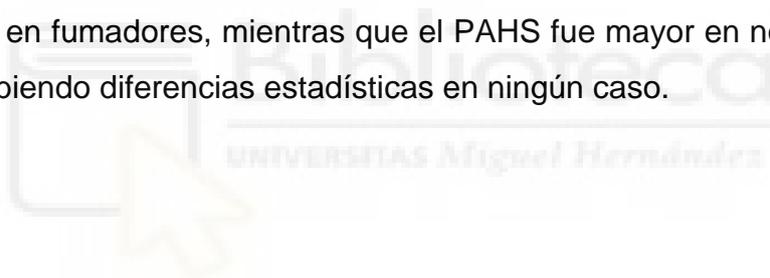
La disparidad en los resultados obtenidos en el presente estudio, respecto a los descritos en la bibliografía, pueden estar en relación con el limitado tamaño muestral respecto a otros estudios. También, pueden haber influido otros factores como el uso de plasma en otros estudios o utilizar hígado como tejido para medir paraoxonasa. Sabemos que no se debe recoger la sangre usando quelantes, porque secuestran el Ca^{2+} e inhiben la actividad paraoxonasa. Por otro lado, nuestros pacientes no fumadores podrían ser fumadores pasivos, por lo que en un futuro sería fundamental cubrir este aspecto.

En definitiva, la PON1 es una enzima poco estudiada con unas funciones críticas por su implicación en el síndrome metabólico y su papel en la protección frente al estrés oxidativo, por lo que sería fundamental profundizar en su conocimiento.



6. CONCLUSIONES

- 1) En la mayor parte de los pacientes se desconoce el nivel de estudios. La mayoría de los hombres presentaron capacidad legal mientras que en las mujeres fue la incapacidad con tutela. El 79% presentaron esquizofrenia, la segunda patología más prevalente fue el trastorno de la personalidad con un 29% y la tercera fue el trastorno bipolar con un 13%. El 44% de los pacientes presentó una segunda comorbilidad. Los antecedentes de la droga mayormente consumida por ambos sexos fue el tabaco seguido del alcohol.
- 2) En el estudio de la actividad de la paraoxonasa 1 frente al sexo, se observó mayor actividad PALS y PAHS en mujeres y mayor actividad CMPA en hombres. Si bien, las diferencias no fueron significativas.
- 3) La actividad PON1 frente al consumo de tabaco fue mayor para CMPA y PALS en fumadores, mientras que el PAHS fue mayor en no fumadores, no habiendo diferencias estadísticas en ningún caso.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol.* 9 de octubre de 2020;11:573479.
2. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 31 de marzo de 2018;20(1):63-73.
3. Moreira EG, Boll KM, Correia DG, Soares JF, Rigobello C, Maes M. Why Should Psychiatrists and Neuroscientists Worry about Paraoxonase 1? *Curr Neuropharmacol.* 2 de octubre de 2019;17(11):1004-20.
4. Mukherjee S, Gupta RD. Organophosphorus Nerve Agents: Types, Toxicity, and Treatments. *J Toxicol.* 22 de septiembre de 2020;2020:1-16.
5. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact.* noviembre de 2016;259:51-62.
6. Shih DM, Xia YR, Yu JM, Lulis AJ. Temporal and Tissue-Specific Patterns of Pon3 Expression in Mouse: In situ Hybridization Analysis. En: Reddy ST, editor. *Paraoxonases in Inflammation, Infection, and Toxicology* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [citado 8 de mayo de 2023]. p. 73-87. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 660). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-350-3_8
7. Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants.* 24 de diciembre de 2020;10(1):11.
8. Kunachowicz D, Ściskalska M, Kepinska M. Modulatory Effect of Lifestyle-Related, Environmental and Genetic Factors on Paraoxonase-1 Activity: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 5 de febrero de 2023;20(4):2813.
9. Rao MN, Marmillot P, Gong M, Palmer DA, Seeff LB, Strader DB, et al. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism.* octubre de 2003;52(10):1287-94.

10. Richter RJ, Jarvik GP, Furlong CE. Determination of Paraoxonase 1 Status Without the Use of Toxic Organophosphate Substrates. *Circ Cardiovasc Genet.* diciembre de 2008;1(2):147-52.
11. Camps J, Marsillach J, Joven J. Pharmacological and Lifestyle Factors Modulating Serum Paraoxonase-1 Activity. *Mini-Rev Med Chem.* 1 de julio de 2009;9(8):911-20.
12. Costa LG, Richter RJ, Li WF, Cole T, Guizzetti M, Furlong CE. Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. *Biomarkers.* enero de 2003;8(1):1-12.
13. Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Polymorphisms of Paraoxonase (PON1) and Their Significance in Clinical Toxicology of Organophosphates: ARTICLE. *J Toxicol Clin Toxicol.* enero de 2003;41(1):37-45.
14. Osaki F, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Tsuzura S, Arii K, et al. Roles of Sp1 and protein kinase C in regulation of human serum paraoxonase 1 (PON1) gene transcription in HepG2 cells. *Atherosclerosis.* octubre de 2004;176(2):279-87.
15. Medina-Díaz IM, Ponce-Ruiz N, Ramírez-Chávez B, Rojas-García AE, Barrón-Vivanco BS, Elizondo G, et al. Downregulation of human paraoxonase 1 (PON1) by organophosphate pesticides in HepG2 cells: DOWNREGULATION OF PON1 BY METHYL PARATHION AND CHLORPYRIFOS. *Environ Toxicol.* febrero de 2017;32(2):490-500.
16. Solenkova NV, Newman JD, Berger JS, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA. Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequences of exposure. *Am Heart J.* diciembre de 2014;168(6):812-22.
17. Costa LG, Cole TB, Garrick JM, Marsillach J, Furlong CE. Metals and Paraoxonases. En: Aschner M, Costa LG, editores. *Neurotoxicity of Metals* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 8 de mayo de 2023]. p. 85-111. (Advances in Neurobiology; vol. 18). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60189-2_5

18. Ferretti G, Bacchetti T. Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* febrero de 2012;22(2):88-94.
19. Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online.* 30 de diciembre de 2009;63:668-77.
20. Karabina SAP, Lehner AN, Frank E, Parthasarathy S, Santanam N. Oxidative inactivation of paraoxonase—implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* septiembre de 2005;1725(2):213-21.
21. Rock W, Rosenblat M, Miller-Lotan R, Levy AP, Elias M, Aviram M. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic Activities. *J Agric Food Chem.* 24 de septiembre de 2008;56(18):8704-13.
22. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr.* junio de 2004;23(3):423-33.
23. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis.* agosto de 2006;187(2):363-71.
24. Rosenblat M, Volkova N, Attias J, Mahamid R, Aviram M. Consumption of polyphenolic-rich beverages (mostly pomegranate and black currant juices) by healthy subjects for a short term increased serum antioxidant status, and the serum's ability to attenuate macrophage cholesterol accumulation. *Food Funct.* 2010;1(1):99.
25. Parsaeyan N, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. Effect of pomegranate juice on paraoxonase enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 31 de agosto de 2012;11(1):11.

26. van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*. diciembre de 1999;147(2):405-10.
27. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking Is Associated With Reduced Serum Paraoxonase Activity and Concentration in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 16 de mayo de 2000;101(19):2252-7.
28. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol*. febrero de 2005;69(4):541-50.
29. Solak ZA, Kabaroglu C, Çok G, Parıldar Z, Bayındır Ü, Özmen D, et al. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation, glutathione enzymes and paraoxonase 1 activity in healthy people. *Clin Exp Med*. octubre de 2005;5(3):99-105.
30. Ferré N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy MM, Ceruelo S, et al. Regulation of Serum Paraoxonase Activity by Genetic, Nutritional, and Lifestyle Factors in the General Population. *Clin Chem*. 1 de septiembre de 2003;49(9):1491-7.
31. Beydemir Ş, Demir Y. Antiepileptic drugs: Impacts on human serum paraoxonase-1: BEYDEMİR AND DEMİR. *J Biochem Mol Toxicol*. junio de 2017;31(6):e21889.
32. Işık M, Demir Y, Kırıcı M, Demir R, Şimşek F, Beydemir Ş. Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. *Arch Physiol Biochem*. 27 de mayo de 2015;121(3):97-102.
33. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. mayo de 2007;74(2-3):183-92.
34. Jakubus T, Michalska-Jakubus M, Łukawski K, Janowska A, Czuczwar SJ. Atherosclerotic risk among children taking antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep*. mayo de 2009;61(3):411-23.

35. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit Serum Paraoxonase 3 (PON3) Is a High Density Lipoprotein-associated Lactonase and Protects Low Density Lipoprotein against Oxidation. *J Biol Chem.* octubre de 2000;275(43):33435-42.
36. Sepahvand F, Shafiei M, Ghaffari SM, Rahimi-Moghaddam P, Mahmoudian M. Paraoxonase Phenotype Distribution in a Healthy Iranian Population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* agosto de 2007;101(2):104-7.
37. Trentini A, Bellini T, Bonaccorsi G, Cavicchio C, Hanau S, Passaro A, et al. Sex difference: an important issue to consider in epidemiological and clinical studies dealing with serum paraoxonase-1. *J Clin Biochem Nutr.* 2019;64(3):250-6.
38. Thomàs-Moyà E, Gianotti M, Lladó I, Proenza AM. Effects of caloric restriction and gender on rat serum paraoxonase 1 activity. *J Nutr Biochem.* marzo de 2006;17(3):197-203.
39. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med.* abril de 2003;34(7):824-9.
40. Kiranoglu S, Sinan S, Gencer N, Köckar F, Arslan O. In Vivo Effects of Oral Contraceptives on Paraoxonase, Catalase and Carbonic Anhydrase Enzyme Activities on Mouse. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(6):1048-51.
41. Ahmad S, Scott JE. Estradiol enhances cell-associated paraoxonase 1 (PON1) activity in vitro without altering PON1 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* julio de 2010;397(3):441-6.
42. Kumru S, Aydin S, Aras A, Gursu MF, Gulcu F. Effects of Surgical Menopause and Estrogen Replacement Therapy on Serum Paraoxonase Activity and Plasma Malondialdehyde Concentration. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):108-12.

43. Butorac D, Čelap I, Kačkov S, Robić V, Miletić T, Flegar Meštrić Z, et al. Paraoxonase 1 activity and phenotype distribution in premenopausal and postmenopausal women. *Biochem Medica*. 2014;24(2):273-80.
44. Sutherland WHF, Manning PJ, De Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism*. marzo de 2001;50(3):319-24.
45. Kurtul N, Söylemez S, Çelik M. Plasma paraoxonase and arylesterase activities in smokers and smokeless tobacco users as Maraş powder. *Inhal Toxicol*. marzo de 2014;26(4):235-9.
46. Bizoń A, Kepinska M, Snacki K, Milnerowicz H. The impact of environmental and biological factors on paraoxonase 1 and γ -glutamyltranspeptidase activities in the blood of smelters. *Int J Environ Health Res*. 3 de marzo de 2016;26(2):222-38.
47. Isik B, Ceylan A, Isik R. Oxidative Stress in Smokers and Non-smokers. *Inhal Toxicol*. enero de 2007;19(9):767-9.
48. Kamceva G, Arsova-Sarafinavska Z, Ruskovska T, Zdravkovska M, Kamceva-Panova L, Stikova E. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 28 de octubre de 2016;4(4):636-40.
49. Sentí M, Tomás M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, et al. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med*. mayo de 2003;14(3):178-84.
50. Reed RM, Borgan SM, Eberlein M, Goldklang M, Lewis J, Miller M, et al. Tobacco Smoke Exposure Reduces Paraoxonase Activity in a Murine Model. *Int J Biomed Sci IJBS*. marzo de 2017;13(1):20-5.

51. Milnerowicz H, Kowalska K, Socha E. Paraoxonase Activity as a Marker of Exposure to Xenobiotics in Tobacco Smoke. *Int J Toxicol.* mayo de 2015;34(3):224-32.

