



Relación del polimorfismo Q192R de la paraoxonasa 1 con el riesgo cardiovascular y exposición a plaguicidas organofosforados en una población de caficultores de Caldas, Colombia.

Por:

Natalia María Sánchez Rivera y Kelly Tatiana Velásquez Soto

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Bacteriólogas.

Director de tesis: **Dr. Fernando Siller López**

Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Bacteriología

Manizales, Caldas

2017

Página de aceptación

Dedicatoria

A Dios por permitirnos culminar esta etapa de nuestra formación.

A nuestras familias, por el amor, esfuerzo y confianza en cada momento de nuestras vidas; son el principal impulso para cumplir todos nuestros sueños.

Página de agradecimientos

Expresamos nuestros más sinceros agradecimientos a todas las personas que hicieron posible el desarrollo de este proyecto.

Gracias Dr. Fernando Siller López por todo el apoyo brindado en cada etapa del proyecto, por su orientación y conocimientos brindados. Lo admiramos mucho.

Gracias Dra. Olga Tovar por orientarnos en el área de investigación desde el inicio de la carrera, por sus consejos, recomendaciones y apoyo que también hicieron posible la realización de este proyecto.

Resumen

La paraoxonasa 1 (PON1) es una enzima multifuncional la cual interviene en procesos arterioscleróticos subyacentes de las enfermedades cardiovasculares (ECV), previniendo la oxidación de las proteínas de baja densidad (LDL) y en los procesos de intoxicaciones al generar la hidrólisis de compuestos organofosforados (OPs); en algunas ocasiones estas funciones protectoras pueden ser afectadas debido a polimorfismos en el gen que sintetiza esta enzima, los cuales afectan su actividad fisiológica normal (Mata et al, 2012). Los polimorfismos genéticos son variantes del genoma que se presentan por mutaciones en el DNA de algunos individuos de la misma especie (Torrades, 2002). El polimorfismo PON1 Q192R es una variación genética de un solo nucleótido (SNP) en donde el nucleótido T que codifica el aminoácido glutamina (Q), es sustituido por el nucleótido C que codifica el aminoácido arginina (R) en la posición 192 de la secuencia de la proteína; esta modificación genética hace que PON1 disminuya su actividad normal o no realice sus funciones antioxidantes ante las LDL e hidrolizantes hacia OPs, generando un riesgo de adquirir una patología cardiovascular o una intoxicación en individuos expuestos a este tipo de plaguicidas (Gamboa et al, 2008). Alrededor del mundo las ECV representan una de las principales causas de morbimortalidad, en Colombia esta situación no es distinta siendo las regiones caficultoras (Caldas, Quindío y Risaralda) las más afectadas por esta causa (INS, 2013), además por su ocupación laboral, los caficultores suelen ser susceptibles a riesgo de intoxicación por el uso y abuso de plaguicidas (González et al, 2012).

Objetivo: Evaluar la presencia del polimorfismo de PON1 Q192R en trabajadores pertenecientes a la Cooperativa de caficultores de Manizales en el departamento de Caldas, Colombia y establecer asociaciones con el riesgo de padecer ECV e intoxicaciones por OPs.

Metodología: La población estudio la conformaron 205 caficultores, integrantes de la Cooperativa de Manizales pertenecientes al estudio “Determinación de niveles de ChE sérica en agricultores de una población rural del Departamento de Caldas y su asociación con factores demográficos y ocupacionales - fase 2”. Se realizó:

cuestionario para obtener datos sociodemográficos, extracción de la muestra sanguínea y consentimiento informado, donde el individuo expresó su participación voluntaria al proyecto. Se realizaron ensayos de perfil lipídico, evaluación de colinesterasa plasmática (ChE) mediante métodos bioquímicos en el laboratorio de investigación GINEI de la Universidad Católica de Manizales y el polimorfismo genético de PON1 Q192R se determinó a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en el Laboratorio de investigación en Biomedicina de la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas en la ciudad de Pereira. Se identificaron a los sujetos portadores de alelos con la versión del nucleótido T ó C, como homocigotos TT, CC o heterocigotos TC.

Resultados:

En nuestro estudio los ítems de asociación a ECV y exposición a intoxicación por OPs muestran los siguientes datos:

El índice de masa corporal en los hombres fue de 23.69 kg/m², resultado que se encuentra dentro del rango de referencia, en las mujeres fue 25.36kg/m², el cual supera los valores establecidos; el 83.91% de la población se encuentran dentro de los rangos de pre hipertensión e hipertensión, además se presenta una significancia estadística; el valor promedio del colesterol total estuvo en 218.42mg/dl, resultado que se encuentra elevado según rangos de referencia; el valor de ChE para la población de caficultores fue en promedio 9448.5 UI/L dato que se encuentra dentro de los valores de referencia establecidos. Los resultados de los genotipos fueron C(R) 40%, T(Q) 60% y la genotipificación de los 205 caficultores fue TC 43.9%, TT 38.5% y CC 17.5%. Las poblaciones que representan similitudes en cuanto a genotipos con la población estudio son: los Americanos Hispanos de origen Caribe, los Etiopianos y los Mexicanos mayos.

Conclusión: En este estudio se identificó una relación entre riesgos cardiovasculares y los genotipos de representación de riesgo al evaluar el polimorfismo Q192R de PON1. La hipertensión, ítem de asociación a riesgo cardiovascular tuvo significancia estadística, encontrando un porcentaje relevante de la población con valores superiores al rango de referencia y genotipos de representación de riesgo (TT-TC).

No hubo relación en la población estudio entre el polimorfismo PON1 Q192R e intoxicaciones por OPs, ya que los valores de ChE, estuvieron dentro del rango de referencia.

Palabras claves: Polimorfismo de PON1 Q192R, paraoxonasa 1, enfermedades cardiovasculares, intoxicación por plaguicidas organofosforados, colinesterasa plasmática, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, genotipos, alelos.

Lista de contenido

Resumen.....	5
Lista de tablas	12
Lista de abreviaturas	13
Introducción	14
Marco teórico.....	16
1. PON1	16
1.1. Función biológica de PON1	17
1.2. Gen PON1.....	20
2. Enfermedad cardiovascular	21
2.1 Demografía de las ECV.....	22
2.2. Factores de riesgo	24
2.2.1. Hipertensión arterial.....	26
2.2.2. Índice de masa corporal	27
2.2.3. Colesterol total	27
2.3. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.....	28
3. Plaguicidas OPs.....	30
3.1. Demografía intoxicación por OPs.....	31
3.2. Biomarcador de exposición a OPs.....	32
3.3. Asociación de PON1 con ECV y OPs	33
4. Polimorfismo genético.....	34
4.1. Polimorfismo Q192R de PON1	35
4.2. Polimorfismo de PON1 y la sensibilidad a la toxicidad de OPs.....	38
Objetivos.....	41
Metodología.....	42
Resultados.....	45
Discusión	52
Conclusiones.....	55
Bibliografía.....	¡Error! Marcador no definido.
Glosario.....	63

Lista de figuras

- Figura 1: Estructura molecular lateral de PON1, se observa tres hélices en la parte superior (H1, H2, H3) y el ión calcio, sitio activo clave para PON1 (Esfera verde y roja)..... 16
- Figura 2: Modelo propuesto para PON1, asociación con HDL y transferencia a sitios de daños lipídicos. Las HDL están transitoriamente ligadas a la superficie de la célula (Hepatocito) a través de su receptor. PON1 anclada en la membrana de la célula por su cadena hidrofóbica N-terminal es transferida hacia el HDL bajo circunstancia de no equilibrio donde este es estabilizado por apoA1. PON1 viaja hacia a el espacio intravascular con la HDL. Bajo condiciones estáticas que favorecen la difusión, PON1 se puede transferir hacia los fosfolípidos en la membrana plasmática, posiblemente durante reclutamiento de los receptores mediados del colesterol del endotelio o de las células del musculo liso, PON1 puede entonces tener acceso al intersticio y en áreas de acumulación de LDL y daño oxidativo donde puede proteger contra daños adversos de la oxidación. La retención de la señal hidrofóbica N-terminal es representada por la línea negra gruesa. EC, célula endotelial, SMC célula del músculo liso, MI, macrófago, ECM, matriz extracelular, Ox-LDL, LDL oxidado. 17
- Figura 3: Figura a, Representación de las hélices H1 y H2 en la PON1 las cuales participan en en anclaje de esta enzima al HDL (Harel et al, 2004) 18
- Figura 4: Figura b, Modelo de anclaje de PON1 a superficie de las HDL, los residuos hidrofóbicos (Amarillo) de las hélice H2 con Tyr 185, Phe1 186, Tyr 190, Trp 194 y Trp 202, el residuo de la helice 1 es Lys 21, estos son los residuos de ambas hélices que estan involucrados en el anclaje de PON1 en las HDL (Harel et al, 2004). 18
- Figura 5: Las HDL son complejas macromoleculas, constituidas por lipidos anfipáticos (Fosfolipidos y colesterol libre), lípidos no polares (Trigliceridos y esterios de colesterol) y por apolipoproteinas. 19
- Figura 6: Gen que codifica PON1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, en la región q 21.3. 20

- Figura 7: Gen PON1 con algunos de los polimorfismos que afectan la región promotora y codificante. 21
- Figura 8: El flujo de sangre al cerebro se bloquea por un coágulo u otra obstrucción. Puede observarse un coágulo en la arteria cerebral media y un bloqueo en la arteria carótida interna. 22
- Figura 9: Se observa un coágulo sanguíneo que se forma cuando las células sanguíneas y el fibrinógeno se juntan. Un coágulo que obstruye el flujo de sangre es llamado un trombo. 22
- Figura 10: Se observa un flujo inadecuado de sangre debido a la obstrucción por ateroma en el vaso sanguíneo del músculo cardíaco. 22
- Figura 11: Arteria normal y con capa ateromatosa. Comparación de una arteria normal con una arteria aterosclerótica, la cual presenta una disminución de la luz por la presencia de la placa ateromatosa. 25
- Figura 12: La hipertensión se mide por la fuerza que aplica la sangre a las paredes arteriales. Se tienen en cuenta la presión diastólica y sistólica en la toma de la presión sanguínea. 26
- Figura 13: Formación de ateroma en la túnica o capa íntima compuesta por células espumosas, macrófagos, LDL oxidadas. 29
- Figura 14: Estructura básica de un plaguicida organofosforado, donde P representa al fósforo, S el átomo de azufre u O el átomo de oxígeno, X representa al alcohol, R1 Y R2 las cadenas de alifáticas. 30
- Figura 15: Representación de bioactivación de OPs. A través de la función del Citocromo P450 (CYPs), realiza bioactivación del Diazoxon en su enlace con el Azufre (S) convirtiéndolo en Diazoxon al agregarle una molécula de oxígeno. 31
- Figura 16: Trabajador rural esparciendo plaguicidas organofosforados en cultivos de café. 31

- Figura 17: Caficultor recolectando cosecha de café. Exposición a sustancias químicas tóxicas esparcidas en el campo de cultivo 32
- Figura 18: Esquema transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica..... 33
- Figura 19: Representación del polimorfismo de un solo nucleótido o SNP..... 35
- Figura 20: Polimorfismos prevalentes para toda la familia de paraoxonasas. PON1 en la región codificante con los polimorfismos Q192R Y L55M, PON2 con las regiones codificantes A148G y S311C y PON3sin polimorfismos encontrados en su región codificante. 35
- Figura 21: En esta tabla se describe, la referencia alélica ancestral, el cambio de alelos del SNP Q192R de PON1. 36
- Figura 22: Localización de la posición del polimorfismo en el cromosoma 7. 37
- **Figura 23:** Se describen los diferentes genotipos posibles de PON1, para la asociación de la actividad enzimática con diferentes patologías cardiovasculares y disminución de la actividad..... 37
- Figura 24: Etapas de la PCR en tiempo real: Desnaturalización del ADN, hibridación y la elongación o polimerización. 40

Lista de tablas

- Tabla 3. Clasificación de la presión sanguínea en adultos..... 26
- Tabla 4. Clasificación de la obesidad según la OMS..... 27
- Tabla 5. Valores de colesterol presentes en el organismo humano 27
- Tabla 6. Características sociodemográficas de la población de estudio. 45
- Tabla 7. Riesgo de padecimientos cardiovasculares en 10 años de los caficultores en estudio..... 46
- Tabla 8. Genotipo y frecuencias de alelos (%) de PON1 en la población de estudio..... 47
- Tabla 9. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de hipertensión de la población del presente estudio..... 47
- Tabla 10. Asociación genotípica de PON1 con el IMC de la población del presente estudio..... 48
- Tabla 11. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de colesterol total de la población del presente estudio. 49
- Tabla 12. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de ChE de la población del presente estudio..... 49
- Tabla 13. Valores de referencia de parámetros de interés en este estudio..... 50
- Tabla 14. Frecuencias alélicas de PON1 entre poblaciones Americanas, asiáticas, europeas y africanas..... 50

Lista de abreviaturas

- AChE: Colinesterasa eritrocitaria, acetilcolinesterasa o colinesterasa específica.
- ChE: Colinesterasa plasmática, butirilcolinesterasa o pseudocolinesterasa.
- DNA: Ácido desoxirribonucleico (del inglés *Desoxyribonucleic acid*).
- ECV: Enfermedades cardiovasculares.
- HDL: Lipoproteína de alta densidad, (del inglés *High lipoprotein density*).
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad, (del inglés *Lipoprotein low density*).
- OPs: Plaguicidas organofosforados.
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés *Polymerase chain reaction*).
- PON1: Paraoxonasa 1.
- R: Arginina.
- Q: Glutamina.

Introducción

El grupo de enzimas paraoxonasas está compuesto por tres tipos: Paraoxonasa 1 (PON1), paraoxonasa 2 (PON2) y paraoxonasa 3 (PON3). PON1 es la más estudiada; es una enzima multifuncional a la cual se le atribuyen efectos antioxidantes al no permitir que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se oxiden, posee también efectos hidrolizantes actuando sobre compuestos organofosforados (OPs) como el paraoxón y diazoxón logrando intervenir en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) e intoxicaciones por OPs. En algunas ocasiones estas funciones protectoras pueden verse afectadas debido a polimorfismos en el gen que sintetiza esta enzima, los cuales afectan su actividad normal (Fridman et al, 2011).

Se denomina polimorfismos genéticos a la presencia de alelos diferentes en la secuencia de un lugar determinado del ADN que ocasionan variaciones en el genoma, se originan a partir de mutaciones genéticas que se presentan en algunos individuos de la misma especie. El polimorfismo Q192R de PON1 o rs662, es una variación genética de un solo nucleótido (SNP) en donde la forma común, nucleótido Timina (T) que codifica el aminoácido glutamina (Q) es reemplazado por el nucleótido Citosina (C) que codifica el aminoácido Arginina (R).

Por otro lado, las ECV son alteraciones que se presentan por cambios patológicos en el sistema circulatorio, principalmente en el corazón y en los vasos sanguíneos que pueden comprometer órganos como el cerebro, corazón, riñones y miembros inferiores. Son ocasionadas a menudo por la aterosclerosis que se presenta cuando el colesterol y la grasa se acumulan alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos generándoles estrechamiento y finalmente un flujo sanguíneo inadecuado (Bustos et al, 2003). Se han convertido en un problema de salud pública por su alta incidencia y se establecen como una de las causas principales de morbimortalidad en la población mundial. Anualmente mueren alrededor de 17.5 millones de habitantes en el mundo por esta causa y en Colombia representa aproximadamente el 28% de las muertes (INS, 2013).

Las ECV tienen una etiología multifactorial; los factores de riesgo para que la enfermedad se presente son: Los factores modificables y los no modificables. Los principales riesgos modificables son conductas que pueden ser controladas tales como el consumo de tabaco, estrés emocional, dieta aterogénica, consumo de alcohol, etc. Mientras que los riesgos no modificables como el sexo, la edad y la herencia son intrínsecos de cada persona y no pueden ser alterados (Curto et al, 2004).

La herencia tiene un papel trascendental en el establecimiento de las ECV puesto que los genes pueden intervenir en el desarrollo de las mismas. Los estudios en genética han contribuido a la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido asociados a riesgos cardiovasculares, como el polimorfismo Q192R de PON1 (Portilla et al, 2014).

Los trabajadores agrícolas están expuestos constantemente a intoxicaciones por OPs debido al uso habitual de estos compuestos que generan alteraciones en el organismo. También es frecuente encontrar en esta población ECV por la implementación de estilos de vida que se clasifican como factores de riesgo modificables para adquirir esta patología; si a estos riesgos identificados en éstas comunidades también se les asocia el factor no modificable, la herencia, donde se encuentra el polimorfismo Q192R de PON1 que aumenta la posibilidad de intoxicación y riesgo cardiovascular, estos individuos tienen una mayor probabilidad de contraer estas afecciones (Velázquez et al, 2012).

Por lo mencionado anteriormente el objetivo de este estudio es evaluar la presencia del polimorfismo Q192R que codifica la enzima PON1, en un grupo de trabajadores pertenecientes a la Cooperativa de caficultores de Manizales y así determinar si existe un factor de riesgo de ECV e intoxicación a OPs.

Marco teórico

1. PON1

PON1 hace parte de una familia de enzimas que consta de PON1, PON2 y PON3, las cuales se expresan en diferentes tejidos (Tejada, 2007). La enzima de importancia e impacto en este estudio es PON1. PON1 es una glicoproteína calcio dependiente, ya que al disociarse el calcio de la proteína ocurre la desnaturalización de la misma (Tejada, 2007). PON1 posee actividades lactonasa, esterasa y está compuesta por 354 aminoácidos; consta de un peso molecular aproximado de 43 kDa y se ha establecido que la enzima PON1 tiene una estructura helicoidal de 6 hojas- β , estabilizada por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente, complementado de un puente disulfuro entre las Cisteínas (Canales & Sánchez, 2003).

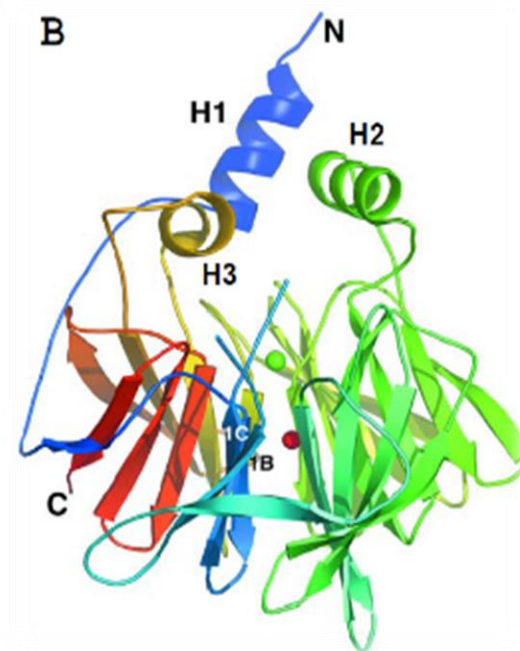


Figura tomada de: <http://www.discoverymedicine.com/Amir-Aharoni/2009/06/18/directed-evolution-of-recombinant-serum-paraoxonase-pon-variants/>

Figura 1: Estructura molecular lateral de PON1, se observa tres hélices en la parte superior (H1, H2, H3) y el ión calcio, sitio activo clave para PON1 (Esfera verde y roja).

1.1. Función biológica de PON1

Es una enzima multifuncional que está presente en las HDL por su unión a la apoproteína 1, proteína principal de las HDL. PON1 protege al ser humano de ECV a través de efectos antioxidantes de LDL hidrolizando fosfolípidos e hidroperóxidos oxidados, lo que evita la formación de células espumosas y de intoxicaciones al hidrolizar compuestos organofosforados como paraoxón y diazoxón (Rodríguez et al, 2006).

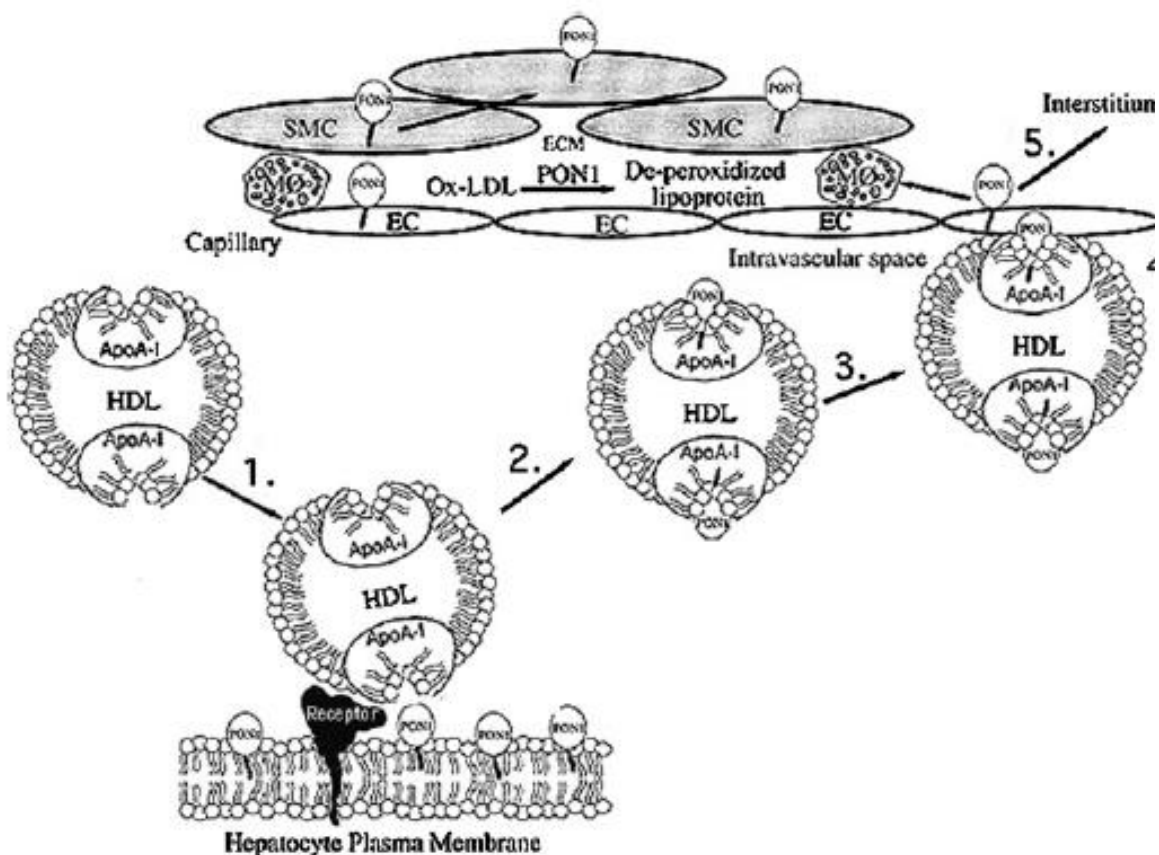


Figura tomada de: (Deakin & James, 2004)

Figura 2: Modelo propuesto para PON1, asociación con HDL y transferencia a sitios de daños lipídicos. Las HDL están transitoriamente ligadas a la superficie de la célula (Hepatocito) a través de su receptor. PON1 anclada en la membrana de la célula por su cadena hidrofóbica N-terminal es transferida hacia el HDL bajo circunstancia de no equilibrio donde este es estabilizado por apoA1. PON1 viaja hacia a el espacio intravascular con la HDL. Bajo condiciones estáticas que favorecen la difusión, PON1 se puede transferir hacia los fosfolípidos en la membrana plasmática, posiblemente durante reclutamiento de los receptores mediados del colesterol del endotelio o de las células del músculo liso, PON1 puede entonces tener acceso al intersticio y en áreas de acumulación de LDL y daño oxidativo donde puede proteger contra daños adversos de la oxidación. La retención de la señal hidrofóbica N-terminal es representada por la línea negra gruesa. EC, célula endotelial, SMC célula del músculo liso, MI, macrófago, ECM, matriz extracelular, Ox-LDL, LDL oxidado.

PON 1 está asociada principalmente a las HDL, es sintetizada en los hepatocitos del hígado y liberada para que esta se una a las moléculas de HDL cuando se acercan de manera transitoria a la membrana celular del hepatocito. Autores refieren que PON1 se asocia con quilomicrones y VLDL (Aviram & Rosenblat, 2005). “De forma inusual PON1 es capaz de retener su secuencia señal hidrofóbica N-terminal al ser secretada de la célula” (Deakin & James, 2004), es decir, las hélices adyacentes e hidrofóbicas (H1 y H2) le suministran poder a PON1 para que esta pueda unirse con los receptores de las HDL. Casi siempre N-Terminal es invisible en la estructura de PON1 adoptando una conformación helicoidal (H1), mientras que H2 adyacente al extremo N-terminal, se orienta hacia el solvente al igual que un número de residuos hidrofóbicos en los lazos que conectan con el resto de la estructura de la PON1 (Harel et al, 2004). Estas características en estas zonas generan áreas hidrofóbicas que permiten el anclaje a la membrana de las HDL. También se ha discutido en otros estudios, la importancia de un anillo aromático rico en triptófano y tirosina, los cuales ayudan a la unión con la membrana de las HDL (Harel et al, 2004).

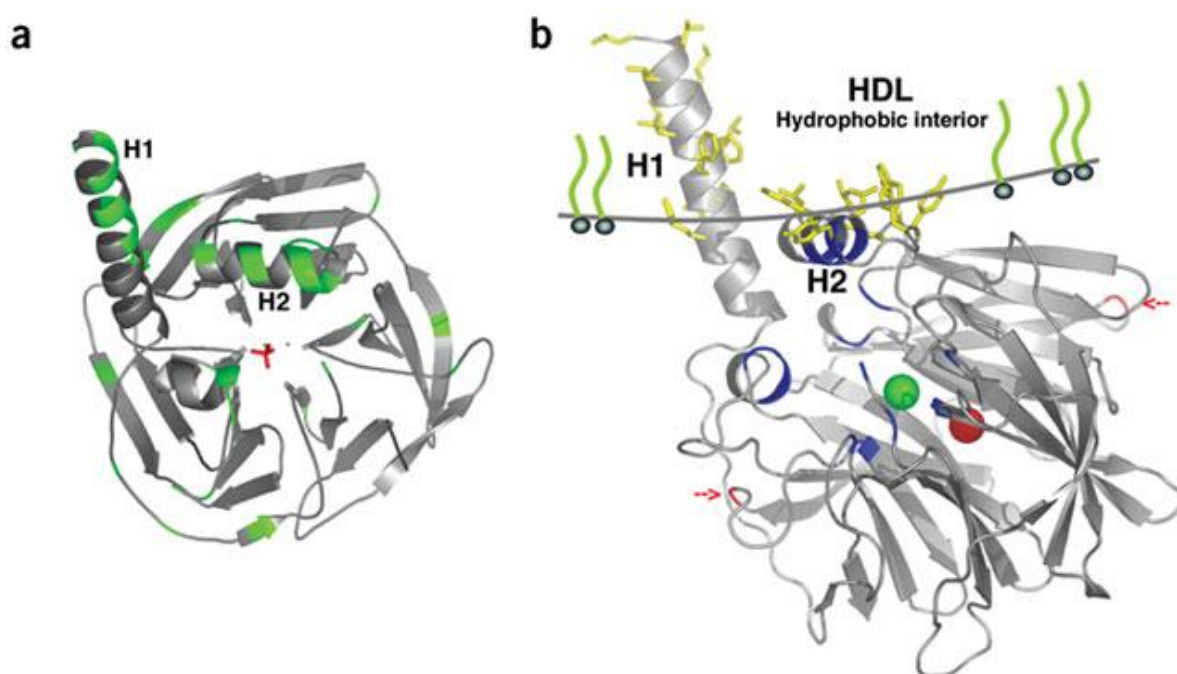


Figura tomada de: http://www.nature.com/nsmb/journal/v11/n5/fig_tab/nsmb767_F6.html

Figura 3: Figura a, Representación de las hélices H1 y H2 en la PON1 las cuales participan en el anclaje de esta enzima al HDL (Harel et al, 2004)

Figura 4: Figura b, Modelo de anclaje de PON1 a superficie de las HDL, los residuos hidrofóbicos (Amarillo) de las hélice H2 con Tyr 185, Phe1 186, Tyr 190, Trp 194 y Trp 202, el residuo de la hélice 1 es Lys 21, estos son los residuos de ambas hélices que están involucrados en el anclaje de PON1 en las HDL (Harel et al, 2004).

Estudios afirman que al estar ausente la señal hidrofóbica se produce una PON1 sin capacidad de anclaje a HDL, es decir, gracias a la secuencia hidrofóbica N-terminal PON1 puede anclarse normalmente a HDL (Deakin & James, 2004).

1.2. HDL

Se producen en el hígado e intestino como pequeñas partículas discoidales ricas en proteínas y se van organizando en el plasma a partir de componentes de la degradación de otras proteínas (Carvajal, 2014). Están compuestas por apo A-1, esteres de colesterol y por PON1. Esta proteína es capaz de realizar el catabolismo de partículas como quilomicrones y VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad). La función más trascendental de HDL es la del transporte reverso de colesterol, pero también se le atribuyen capacidad antiinflamatoria, antitrombótica y modificación oxidativa ante las LDL. Su adecuado funcionamiento depende en gran parte de apo A-1 ya que es la responsable de facilitar la salida de exceso de fosfolípidos y colesterol intracelular a través de mecanismos específicos que requieren consumo de energía para transportarlos finalmente al hígado y puedan ser eliminados en forma de bilis (Carvajal, 2014).

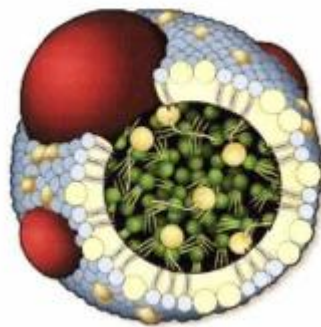


Figura tomada de: www.wichita.kumc.edu

Figura 5: Las HDL son complejas macromoléculas, constituidas por lípidos anfipáticos (Fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (Triglicéridos y ésteres de colesterol) y por apolipoproteínas.

1.3. Gen PON1

El gen que sintetiza PON1 se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y se le han identificado mas de 200 SNPs en distintas regiones de PON1 que afectan las regiones promotoras y codificantes; la presencia de polimorfismos geneticos en el gen ocasionan afeccion en la actividad y expresion de la enzima (Márquez, 2015).

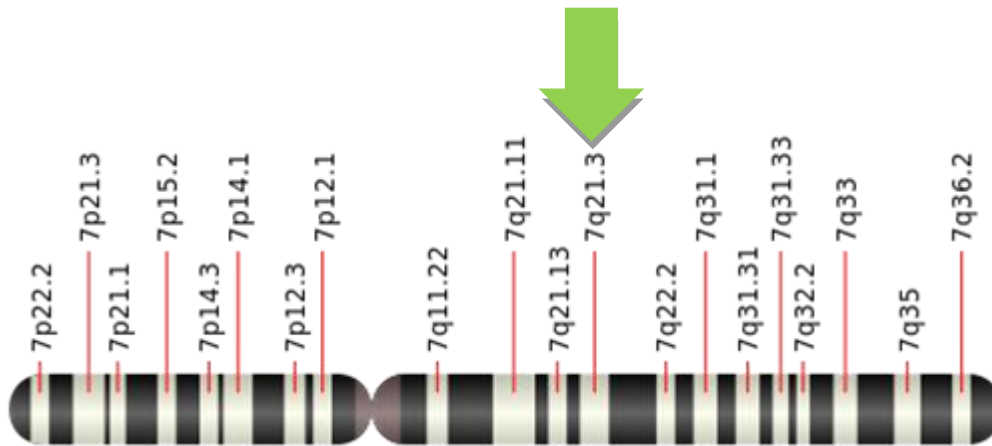


Figura de: tomada de: <http://www.wikidoc.org/index.php/Chromosome>

Figura 6: Gen que codifica PON1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, en la región q 21.3.

Polimorfismos en la región promotora

- 909**
 - Sustitución Guanina por Citosina: Efecto sobre concentración de PON1 y actividad fenilacetato.
- 162**
 - Sustitución Adenina por Timina : Efecto sobre concentración de PON1 y actividad arilesterasa.
- 108**
 - Sustitución Citosina por Timina : Los individuos que presentan la variante polimórfica Timina presentan menor actividad arilesterasa.
- 126**
 - Sustitución Citosina por Guanina: No presenta una característica reelevante en la actividad arilesterasa.
- 832**
 - Sustitución Adenina por Guanina: Los individuos que presentan la variante polimórfica Guanina presentan menor actividad arilesterasa y menor concentración PON1.

Polimorfismos en la región codificadora

55

-TTG-
ATG

- Cambio de Leucina por Metionina: Afecta la actividad y concentración de PON1.

192

-TTG-
ATG

- Sustitución Glutamina por Arginina: Esta sustitución afecta la actividad de PON1 hacia compuestos organofosforados y ECV.

Información tomada de: (Márquez, 2015)(Mackness et al, 2013).

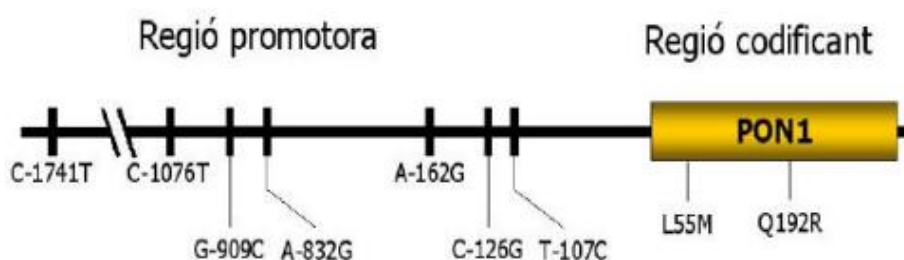
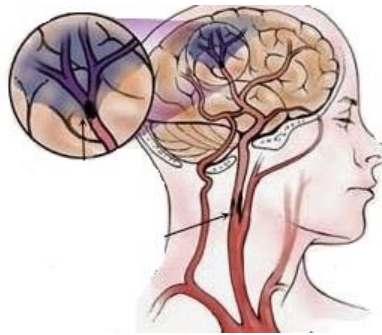


Figura tomada de: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/8746/TEFI.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Parra Pérez, 2009)

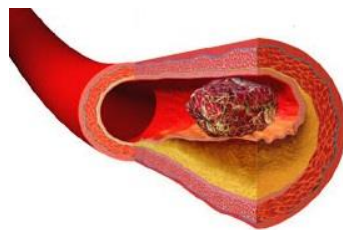
Figura 7: Gen PON1 con algunos de los polimorfismos que afectan la región promotora y codificante.

2. Enfermedad cardiovascular

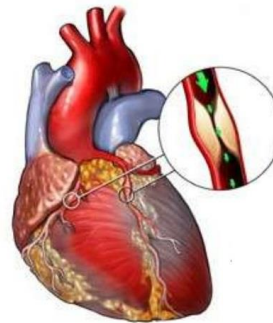
Las ECV son “Un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan tanto al sistema circulatorio como al corazón, de ahí se deriva su nombre (Cardiovascular)” (González et al, 2012). Dentro del grupo de enfermedades cardiovasculares se encuentran la hipertensión arterial, la aterosclerosis, la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, trombosis arterial, cardiopatía reumática, entre otras (Sans Menéndez, 2015). Alrededor del mundo estas enfermedades se califican como la principal causa de muerte y a nivel socioeconómico causan un impacto significativo. En Colombia estas enfermedades tienen una alta tasa de mortalidad, principalmente en regiones como el eje cafetero, de los cuales hacen parte los departamentos de Caldas, Quindío y Risaralda (INS, 2013).



8.



9.



10.

Figura 8, 9, 10 tomadas de: <http://patologiageneralradiologia.blogspot.com.co/2014/04/trastornos-hemodinamicos.html>, <https://es.slideshare.net/JohnAlexanderTorres/infarto-agudo-de-miocardio-1873864> <http://web-salud.blogspot.com.co/2015/03/acido-folico-accidente-cerebrovascular.html>

Figura 8: El flujo de sangre al cerebro se bloquea por un coágulo u otra obstrucción. Puede observarse un coágulo en la arteria cerebral media y un bloqueo en la arteria carótida interna.

Figura 9: Se observa un coágulo sanguíneo que se forma cuando las células sanguíneas y el fibrinógeno se juntan. Un coágulo que obstruye el flujo de sangre es llamado un trombo.

Figura 10: Se observa un flujo inadecuado de sangre debido a la obstrucción por ateroma en el vaso sanguíneo del músculo cardíaco.

2.1 Demografía de las ECV

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por esta causa que por cualquier otra enfermedad, se estima que 17.5 millones de personas mueren anualmente y más de $\frac{3}{4}$ partes de las muertes por ECV se producen a diario en los países subdesarrollados, con ingresos bajos o medios (OMS, 2015).

Las ECV, el cáncer, la diabetes y las enfermedades pulmonares crónicas hacen parte de un conjunto de enfermedades llamado enfermedades crónicas no transmisibles. Este grupo de enfermedades va en ascenso, y se constituyen como las principales causantes de muertes a nivel mundial (INS, 2013). En el 2008 las enfermedades crónicas no trasmisibles ocasionaron el 63% de las muertes en el mundo y se estima que entre el 2010 y el 2020 el incremento sea del 15%, alcanzando así el 73% de mortalidad. Dentro de este grupo de enfermedades, las ECV son las principales causantes de mortalidad (INS, 2013).

En Colombia las ECV comenzaron su reconocimiento alrededor de 1970, fecha en la cual empezaron a generar morbimortalidad en el país. A partir de esta fecha estas enfermedades han sido causa de preocupación a nivel de salud pública nacional ya que se catalogan como una de las principales causas de muerte (Minsalud, 2014).

A nivel nacional a partir del seguimiento al sector salud se registraron muertes desde 1998 al 2011 con el fin de examinar las tasas de mortalidad de las ECV en el país. En este rango de tiempo se registraron 628.630 defunciones por esta causa, que competen al 24% del total de muertes a nivel nacional. En 2011 se registró la tasa más representativa de mortalidad con un porcentaje del 25.4% (INS, 2013).

Tabla 1. Tasas ajustadas por edad de mortalidad para ECV por departamentos, Colombia 1998 – 2011

Año Depto.	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Amazonas	52,2	38,9	40,0	35,7	16,7	56,9	60,8	67,4	64,5	64,6	67,9	73,8	58,5	72,4
Antioquia	127,4	117,4	112,6	114,3	109,2	112,8	112,3	115,0	111,2	107,6	109,9	98,9	101,0	98,5
Arauca	106,4	126,3	114,5	120,1	129,6	119,6	110,4	107,2	114,7	103,0	96,3	93,0	119,5	103,7
Atlántico	116,7	121,2	125,1	122,5	121,1	124,3	121,9	109,6	111,6	107,3	109,2	100,8	89,4	80,9
Bogotá, DC	115,7	122,6	110,2	111,8	104,3	101,1	99,1	96,5	95,8	94,5	97,0	84,8	89,5	91,2
Bolívar	84,8	101,6	104,0	92,8	90,4	89,5	85,8	83,6	86,2	70,9	78,8	76,6	67,9	67,3
Boyacá	98,6	115,6	112,8	104,9	109,4	112,9	109,4	112,7	111,4	108,3	113,4	98,6	99,2	99,6
Caldas	139,7	155,4	148,6	140,8	136,3	133,7	122,5	129,7	130,9	128,1	138,6	112,7	124,3	121,4
Caquetá	98,5	108,1	97,6	87,9	92,0	97,4	98,8	104,3	92,4	99,9	86,5	82,1	89,1	95,1
Casanare	68,6	80,2	71,4	92,9	69,4	91,9	86,0	87,2	98,6	85,1	89,3	85,2	97,0	96,7
Cauca	88,9	97,7	101,3	98,4	91,3	90,1	92,8	94,2	90,2	77,4	81,2	75,6	78,5	79,9
Cesar	71,1	84,6	94,2	94,6	93,0	106,5	99,8	92,4	98,2	93,9	106,9	99,7	87,6	88,4
Chocó	76,6	72,0	91,3	93,9	89,6	91,5	84,8	79,4	99,2	95,0	103,6	91,3	74,2	71,0
Cundinamarca	104,5	107,7	112,1	119,2	121,4	128,2	120,0	115,4	122,8	116,2	113,0	97,8	106,2	111,2
Córdoba	83,3	81,8	75,6	79,7	79,8	80,5	88,0	84,6	86,9	89,8	81,1	83,1	78,4	89,4
Guainía	49,5	85,9	32,2	0,0	45,9	71,4	56,1	49,0	49,1	83,1	36,3	16,2	60,2	56,4
Guaviare	49,3	50,8	78,2	112,0	58,7	84,1	72,0	85,8	66,5	105,7	95,0	85,4	94,5	87,8
Huila	114,7	129,1	126,9	133,8	125,5	127,3	112,8	119,7	120,3	116,0	112,5	108,2	106,1	104,3
La Guajira	43,3	55,2	55,3	57,3	49,9	36,4	52,0	57,9	50,2	53,8	49,8	53,6	50,3	41,6
Magdalena	88,3	103,8	98,5	103,6	103,7	107,3	105,9	104,7	109,9	112,2	109,7	109,3	96,9	91,1
Meta	101,8	117,5	120,9	116,5	100,1	108,9	117,8	107,5	108,1	114,9	124,5	110,0	119,1	117,5
Nariño	56,4	63,7	78,3	60,4	71,6	64,6	68,9	51,7	66,9	74,8	76,9	79,5	76,9	76,4
Norte de Santander	111,7	113,3	116,6	103,0	102,7	94,3	97,1	106,3	105,5	94,7	104,8	102,7	113,4	104,6
Putumayo	46,4	40,7	43,3	36,6	55,2	34,1	46,0	42,0	55,0	46,8	49,0	41,8	55,6	66,8
Quindío	128,7	144,8	146,5	129,9	119,5	125,9	116,7	130,1	126,3	119,7	128,0	117,8	119,8	115,0
Risaralda	133,1	129,1	130,0	121,1	117,0	115,7	111,7	117,8	112,1	126,8	121,7	113,1	123,0	111,7
San Andrés	123,9	124,6	119,1	118,6	117,6	97,7	112,7	90,3	110,9	88,2	116,1	84,8	83,5	110,9
Santander	122,3	139,8	132,7	127,4	127,7	123,3	118,2	118,3	114,8	109,2	112,0	99,6	109,5	93,5
Sucre	79,1	106,4	120,9	104,1	96,6	83,9	98,8	89,8	100,7	115,4	96,9	98,4	102,1	87,7
Tolima	107,8	123,7	130,8	126,7	122,8	117,1	109,3	129,7	131,8	128,7	136,6	134,2	140,1	137,3
Valle del Cauca	123,7	136,2	139,3	136,1	126,6	115,7	120,8	122,0	118,2	113,7	110,2	111,4	107,0	102,3
Vaupés	9,8	17,8	21,0	24,1	18,7	36,8	27,6	37,4	30,2	24,9	30,3	15,9	32,5	26,3
Vichada	48,9	45,6	96,4	62,5	73,7	8,7	49,9	45,5	70,9	56,6	86,7	46,4	86,0	50,2

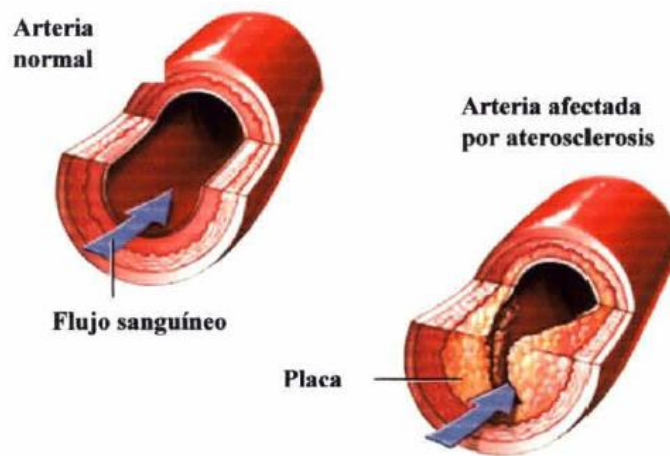
Tomado de: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/boletin%201/boletin_web_ONS/boletin_01_ONS.pdf

En esta tabla se puede observar que las tasas superiores de comportamiento de las muertes por ECV desde el año 1998 hasta 2011, predominan en los departamentos de Caldas, Quindío y Risaralda; regiones caficultoras (INS, 2013).

2.2. Factores de riesgo

Existen ciertos factores de riesgo que provocan vulnerabilidad a la población respecto a este grupo de enfermedades. Se denomina factores de riesgo a todo tipo de

características biológicas o conductuales, las cuales proporcionan un porcentaje mayor de probabilidad de padecer una enfermedad. La edad, el sexo, la etnia y la herencia hacen parte de los factores hereditarios no modificables que son características intrínsecas propias de las personas, interferibles, mientras que el consumo de tabaco, hipercolesterolemia, hipertensión, sedentarismo, diabetes, obesidad, estrés, consumo de alcohol frecuente y dieta rica en alimentos los cuales tienen cantidades significativas de grasa saturada, son factores considerados como modificables, debido a que los individuos pueden interferir en estos para controlarlos o erradicarlos (Sans Menéndez, 2015).



11.



12.

Figura 11, 12 tomada de: <http://es.corazonsano.wikia.com/wiki/Aterosclerosis>, http://es.adultomayor.wikia.com/wiki/HIPERTENSION_ARTERIAL

Figura 11: Arteria normal y con capa ateromatosa. Comparación de una arteria normal con una arteria aterosclerótica, la cual presenta una disminución de la luz por la presencia de la placa ateromatosa.

Figura 12: La hipertensión se mide por la fuerza que aplica la sangre a las paredes arteriales. Se tienen en cuenta la presión diastólica y sistólica en la toma de la presión sanguínea.

2.2.1. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una manifestación cardiovascular progresiva, la cual se descubre a partir de causas complejas y correlacionadas. “Los marcadores tempranos del síndrome están a menudo presentes antes que la elevación de la presión arterial se haga sostenida” (Gamboa & Rospigliosi, 2010). La progresión de esta condición se relaciona directamente con disfuncionalidades en el sistema cardíaco y vascular ocasionando daños en el corazón, riñones, cerebro, y vasos sanguíneos en general. La hipertensión es el estado comúnmente observado en la atención primaria. Esta condición puede ocasionar IAM, así como también accidente cardiovascular, insuficiencia renal, incluso la muerte si esta no se trata de la manera adecuada. Por este motivo el Octavo Comité Nacional Conjunto (JNC 8 por sus siglas en inglés), ha publicado nuevas instrucciones para el manejo de la hipertensión (Marcano, 2014). Estas son las indicaciones más actualizadas por éste comité en los últimos años para el tratamiento de la hipertensión en adultos.

Tabla 1. Clasificación de la presión sanguínea en adultos.

Clasificación de la presión sanguínea	Presión sanguínea sistólica mmHg	Presión sanguínea diastólica mmHg
Normal	<120	<80
Pre hipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio 1	140-159	90-99
Hipertensión estadio 2	≥160	≥100

Información de la tabla tomada de Farmacoterapéutica, hipertensión arterial, por: Wilson Briceño Castellanos, Farmacólogo clínico, 2014.

2.2.2. Índice de masa corporal

La clasificación actual de obesidad propuesta por la OMS está basada en el índice de masa corporal (IMC), el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros. De esta manera, las personas cuyo cálculo de IMC sea igual o superior a 30kg/m² se consideran obesas (Moreno, 2012).

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo asociado a la salud
Peso normal	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de peso	>25	Aumentado
Sobrepeso	25 – 29.9	Aumentado
Obesidad grado I o moderada	30 – 34.9	Aumento moderado
Obesidad grado II o severa	35 – 39.9	Aumento severo
Obesidad grado III o mórbida	>40	Aumento muy severo

Tabla tomada de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90361737&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v23n02a90361737pdf001.pdf

2.2.3. Colesterol total

El colesterol total es un componente graso natural que se encuentra en las células del cuerpo, este componente es vital para funcionamiento normal del cuerpo. Este se produce a mayor escala en el hígado y los podemos obtener al consumir alimentos ricos en grasas (FEC, n.d.).

Tabla 3. Valores de colesterol presentes en el organismo humano

Normal	Menos de 200mg/dl
Normal alto	De 200 a 239 mg/dl (Hipercolesterolemia)
Alto	Por encima de 240mg/dl

Tabla tomada de: <http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html>

2.3. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una respuesta inflamatoria de carácter crónico de la propia pared arterial ocasionada por la lesión al endotelio. Cuando se poseen factores de riesgos modificables y no modificables, estos pueden actuar en conjunto hasta crear disfuncionalidad endotelial. La disfunción endotelial provocada por los factores de riesgo promueve la permeabilidad del endotelio permitiendo la entrada de las LDL. Al ingresar a la túnica íntima, estas LDL permanecen retenidas por acción de los proteoglicanos, las cuales tienen gran afinidad por las LDL, principalmente por un componente llamado Heparán sulfato. Las LDL entonces retenidas se oxidan y también sufren de glucosilación no enzimática, ya que dentro de la túnica íntima no se encuentran protegidas por las sustancias antioxidantes de la sangre (Glutatión, Selenio, Vitamina C), formándose entonces hidroperóxidos, lisofosfolípidos, oxiesteroles, moléculas oxidadas y lisofosfatidilcolina, la última muy importante en este proceso, ya que al tener contacto con las células endoteliales hace que estas expresen receptores en su membrana VCAM-1 (Molécula de adhesión de la célula muscular 1), ICAM-1 (Molécula de adhesión intercelular tipo 1) y Selectina P, los cuales son receptores de reconocimiento para glóbulos blancos en especial para monocitos. Los glóbulos blancos en el interior de la túnica íntima segregan citoquinas como IL-1 y TNF-alfa, las cuales estimulan la expresión de los receptores VCAM-1, ICAM-1 y Selectina P en la membrana celular para que siga el reclutamiento de glóbulos blancos.

Las LDL oxidadas generan disfunción endotelial y así mismo una respuesta inflamatoria mediada por monocitos y linfocitos T. Los monocitos se activan y se transforman en macrófagos y comienzan a fagocitar a las LDL oxidadas convirtiéndose en las células espumosas. Estas células espumosas sufren apoptosis liberando partículas necróticas en la túnica íntima arterial, esto a su vez genera un aumento de la respuesta inflamatoria. Teniendo entonces dentro de la túnica íntima LDL oxidadas, macrófagos, células espumosas, linfocitos, detritus celulares (Partículas derivadas de las organelas después de la apoptosis de las células espumosas), cristales de colesterol, para al final del proceso formar la estría grasa. La activación endotelial produce secreción de sustancias proinflamatorias, citoquinas, factores de crecimiento,

provocando la activación y migración de las células musculares lisas. Las células musculares lisas que se encuentran en la túnica media, pierden la capacidad de contraerse, separándose unas de otras migrando a la túnica íntima y convirtiéndose allí en fibroblastos. En la túnica íntima comienzan a fabricar fibras colágenas y proteoglicanos, intentando aislar la parte necrótica de la túnica íntima formando una masa. El exceso de colágeno producido por los fibroblastos y la concentración de sustancias necrolípídicas en la túnica íntima produce una sobreelevación en la pared arterial, se proyecta la pared arterial y se comienza a formar la placa de ateroma, formada por fibras colágenas, proteoglicanos, colesterol, y partículas derivadas de apoptosis. A medida que esta masa crece va rompiendo la pared endotelial, atrayendo plaquetas gracias a la afinidad con las fibras colágenas. Las plaquetas se adhieren y segregan mensajeros químicos como tromboxano A₂, ADP, Serotonina, para formar el tapón plaquetario inicial. Así mismo el fibrinógeno atrapa glóbulos rojos formando un coágulo, el cual finalmente obstruye la luz arterial (Dr Veller, 2016), (Vesalius Biomédicas, 2015).

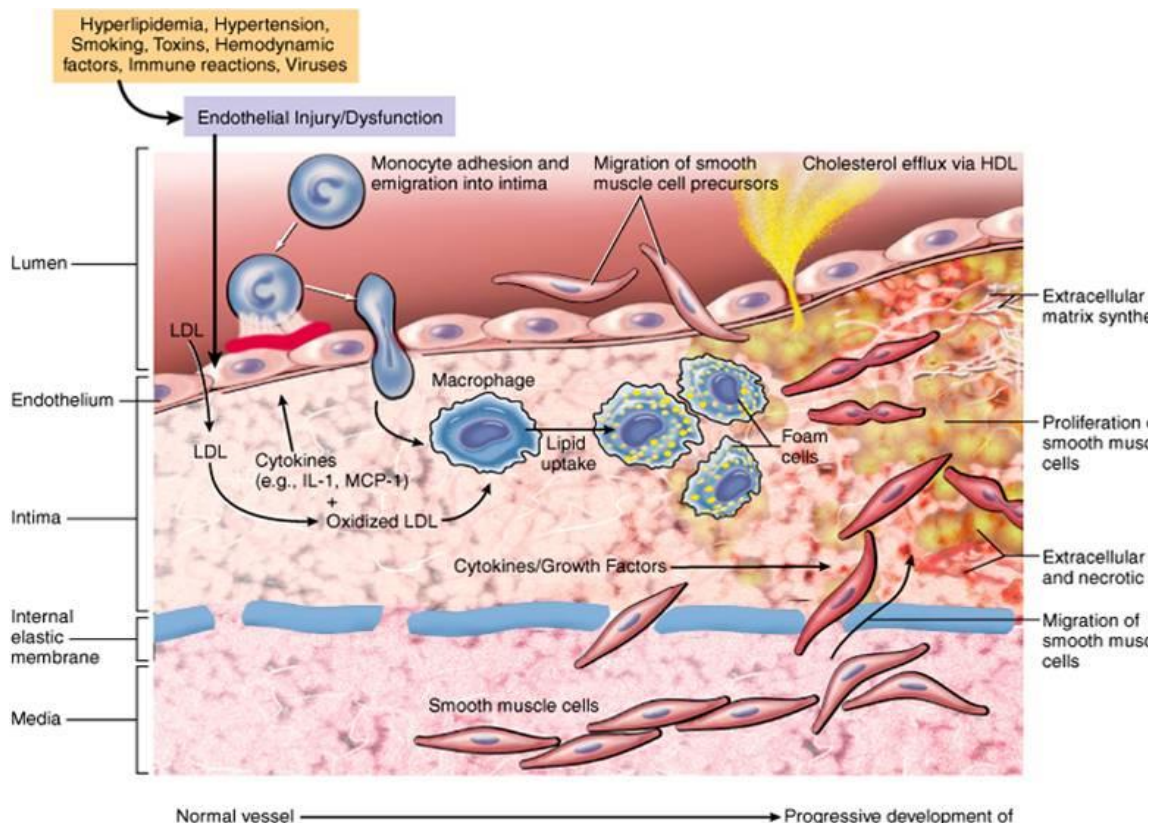


Figura tomada de: <http://atlasanatomiaopatologica.blogspot.com.co/2010/12/aterosclerosis.html>

Figura 13: Formación de ateroma en la túnica o capa íntima compuesta por células espumosas, macrófagos, LDL oxidadas.

3. Plaguicidas OPs

Son compuestos orgánicos que contienen fósforo y su fácil descomposición en superficies de suelo y plantas los hacen uno de los componentes más utilizados a nivel mundial. Los OPs tienen efectos de control, erradicación en diversas plagas como insectos, microorganismos y ácaros; se aplican principalmente en cultivos, plantaciones industriales y huertos. Su estructura está compuesta fundamentalmente de éster y se derivan de ácidos fosfóricos y fosfórico.

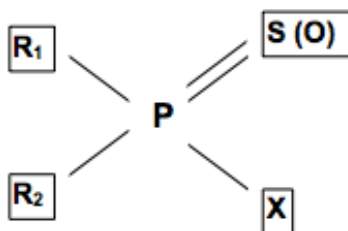


Figura tomada de: <https://cursos.campusvirtualsp.org/repository/coursefilearea/file.php/97/plaguicidas/e/unidad4/index.html>

Figura 14: Estructura básica de un plaguicida organofosforado, donde P representa al fósforo, S el átomo azufre u O el átomo de oxígeno, X representa al alcohol, R1 Y R2 las cadenas de alifáticos.

La exposición humana a mezclas de plaguicidas, puede originar efectos biológicos anormales y patológicos. La dosis efectiva de exposición a los plaguicidas que recibe un individuo depende no solo de la exposición ambiental inicial, sino también se ve influida por la capacidad innata de un individuo para metabolizar y excretar los plaguicidas específicos; los OPs pueden ingresar al organismo humano por diferentes vías: Inhalación, absorción cutánea, conjuntiva ocular o ingestión; una vez la sustancia química se incorpora en el organismo, inicia un proceso de metabolización a través de diferentes isoenzimas del citocromo P450 quienes generan una modificación en los compuesto unidos a azufre $P=S$ por compuestos oxigenados $P=O$ denominados oxones, esta bioactivación puede generar un proceso de intoxicación por la inhibición de AChE en el tejido neural, ocasionando acumulación de acetilcolina, presentándose diferentes síntomas muscarínicos, nicotínicos y en general en el sistema nervioso central (Cataño et al, 2005).

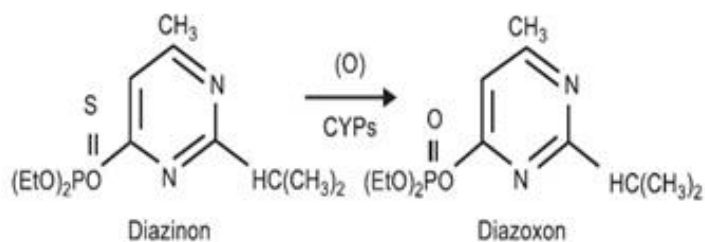


Figura tomada de: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fchem.2014.00044/full>

Figura 15: Representación de bioactivación de OPs. A través de la función del Citocromo P450 (CYPs), realiza bioactivación del Diazoxon en su enlace con el Azufre (S) convirtiéndolo en Diazoxon al agregarlo una molécula de oxígeno.

3.1. Demografía intoxicación por OPs

En el mundo cada año se registran aproximadamente 355.000 incidentes de envenenamientos involuntarios con productos químicos, estos accidentes se asocian a uso indebido y exceso de exposición a compuestos químicos tóxicos (U.S. Department of health and human services, 2017). En Colombia, año 2011 y 2012 se registraron los índices mayores de casos de intoxicación, 9811 incidentes (39%) fueron por insecticidas; siendo los compuestos químicos más representativos organofosforados, carbamatos y piretroides (Fernández et al, 2010).



Figura tomada de: <https://cursos.campusvirtualsp.org/repository/coursefilearea/file.php/97/plaguicidas/e/unidad4/index.html>

Figura 16: Trabajador rural esparciendo plaguicidas organofosforados en cultivos de café.



Figura tomada de: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-15513775/>

Figura 17: Caficultor recolectando cosecha de café. Exposición a sustancias químicas tóxicas esparcidas en el campo de cultivo

3.2. Biomarcador de exposición a OPs

El diagnóstico de intoxicación por OPs se puede realizar a través de la medición de Colinesterasa ChE sérica (Plasmática) y Acetilcolinesterasa AChE presente en los glóbulos rojos. ChE (Pseudocolinesterasa, butirilcolinesterasa o ChE), se encuentra presente en la mielina, el hígado y plasma, mientras que la Acetilcolinesterasa (Colinesterasa, Acetilcolinesterasa ó AChE) se encuentra presente en el sistema nervioso central y periférico, también se puede hallar en las células rojas de la sangre. Los OPs inhiben en mayor proporción la (ChE) que la (AChE); sin embargo ChE después de su inhibición se regenera a una velocidad más rápida que la Acetilcolinesterasa. Alrededor del 25% de la regeneración de ChE se da en los primeros 7 a 10 días en el hígado. Cuando se trata de una intoxicación grave la actividad de ChE permanece deprimida hasta por 30 días, lo que corresponde al tiempo que tarda el hígado en sintetizar nuevas enzimas. Acetilcolinesterasa es un indicador más sensible de exposición a intoxicación por OPs ya que refleja de manera más precisa lo que ocurre en el Sistema Nervioso Central y Periférico; además ChE puede disminuir sus niveles gracias a factores genéticos y enfermedades (U.S. Department of health and human services, 2017).

La intoxicación por OPs produce una serie de síntomas en los afectados como náuseas, vómito, hipersalivación, sudor, broncoconstricción, taquicardia y dolores de cabeza por su mecanismo de acción en el sistema nervioso central (Biomilenio, n.d.). AChE es la enzima encargada de descomponer la acetilcolina (Sustancia química que

actúa en la transmisión de los impulsos nerviosos). Los resultados finales de esta hidrólisis son colina y acetato; cuando los OPs están presentes en el cuerpo fosforilan AChE a través del grupo hidroxilo en la serina e impiden que realice su función normal. Esto es posible debido a que la unión es más estable entre el fósforo y el sitio estérico de la AChE que el enlace carbono carbonilo de acetato que hace con la acetilcolina.

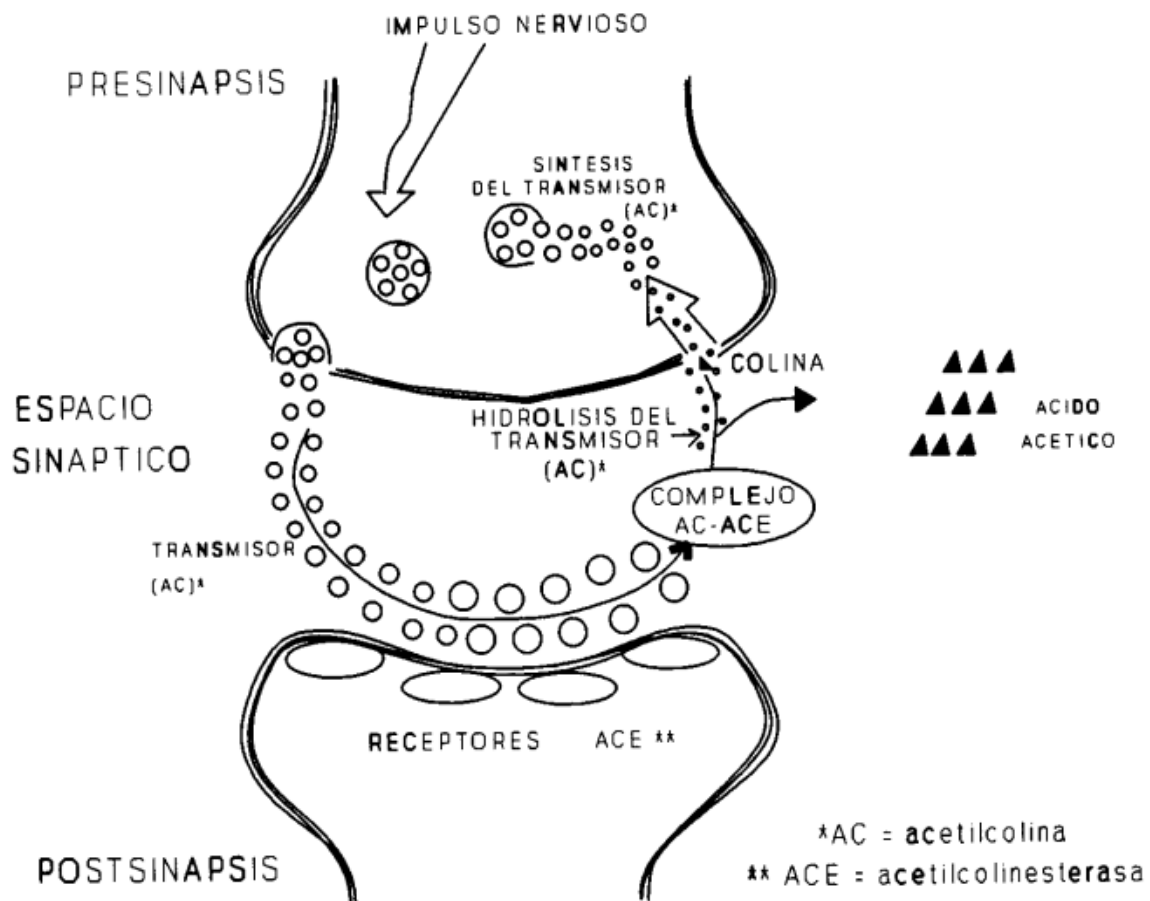


Figura tomada de: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/034059/034059-03.pdf>

Figura 18: Esquema transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica.

3.3. Asociación de PON1 con ECV y OPs

PON1 puede tener variaciones genéticas ocasionando cambios en la actividad normal y puede ser asociada como riesgo de generar ECV, ya que PON1 es una de las enzimas localizadas en las partículas de HDL responsables de retardar su oxidación y prevenir

la acumulación de peróxidos lipídicos en las LDL. Las propiedades anti-aterogénicas de HDL están relacionadas principalmente con el colesterol inverso. La apolipoproteína AI (apoA-I) representa aproximadamente el 70% de la masa proteica total de HDL, y los componentes proteicos restantes incluyen principalmente a apoA-II, apoC, apoA-IV y PON. Se ha demostrado que PON1 hidroliza eficazmente los fosfolípidos oxidados presentes en LDL, retardando así la oxidación de estas lipoproteínas, atenuando sus efectos pro inflamatorios y protegiendo a los vasos de la progresión de la aterosclerosis (Fridman et al, 2016).

La actividad del polimorfismo de PON1 en la posición Q192R depende del sustrato. Por ejemplo el paraoxon y fenitroxon son hidrolizados más rápidamente por el alelo R, mientras que ambas isoformas hidrolizan clorpirifosoxon y fenilacetato aproximadamente a la misma velocidad. El alelo Q, por otra parte hidroliza más rápidamente los sustratos tales como soman, sarín y diazoxon. Por lo tanto existe una variación en los sitios catalíticos para diferentes sustratos y se ha propuesto que en seres humanos, la actividad de PON1 reside en la hidrólisis de los organofosforados paraoxon y fenilacetato. Teniendo en cuenta la importancia creciente de PON1 como factor de riesgo de aterosclerosis (Fridman et al, 2016).

4. Polimorfismo genético

Polimorfismo genético es la presencia de un conjunto de alelos diferentes que ocasionan variaciones en el genoma y se deben a mutaciones que se presentan en algunos individuos, son poco frecuentes en la población. Los polimorfismos mas comunes son: cambios de una única base, conocidos como polimorfismo de un único nucleotido (Single nucleotide polymorphism [SNP]), polimorfismos con repeticiones, en un número variable de veces, de una secuencia corta (Variable number tandem repeat [VNTR]). Los polimorfismos se identifican en los individuos debido a la presencia de diferentes nucleótidos o variantes en una posición específica del genoma la cual se designa como locus (Iniesta et al, 2005).

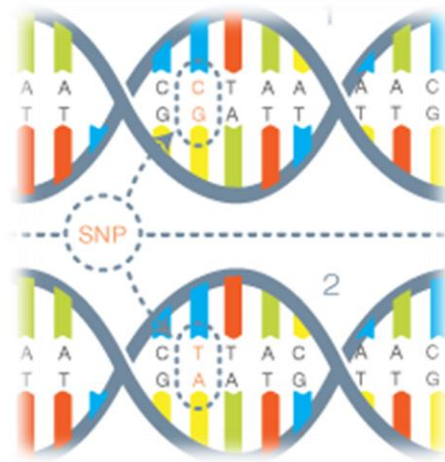


Figura tomada de: <http://meetgenes.blogs.uv.es/farmacogenetica-hacia-la-medicina-personalizada>

Figura 19: Representación del polimorfismo de un solo nucleótido o SNP.

4.1. Polimorfismo Q192R de PON1

La variación interindividual en la actividad plasmática de PON1 es determinada genéticamente. Existen polimorfismos prevalentes para toda la familia de paraoxonasas, como polimorfismos regiones promotoras, de terminación, codificantes o en regiones no codificantes.

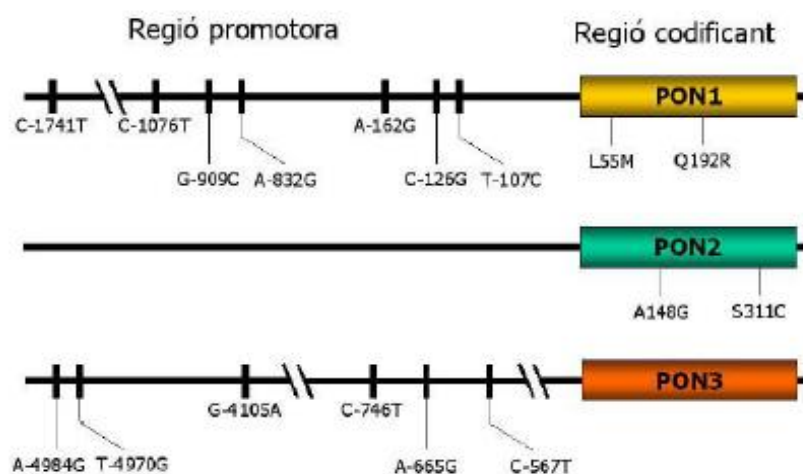


Figura tomada de: (Parra Pérez, 2009)

Figura 20: Polimorfismos prevalentes para toda la familia de paraoxonasas. PON1 en la región codificante con los polimorfismos Q192R Y L55M, PON2 con las regiones codificantes A148G y S311C y PON3 sin polimorfismos encontrados en su región codificante.

El polimorfismo de PON1 Q192R (rs662), es una variación genética de un solo nucleótido, en donde la forma normal rs662(T) codifica el aminoácido glutamina (Q); mientras que la variante genética rs662(C) codifica el aminoácido arginina (R). Este polimorfismo se localiza entre las pares de bases 94.571.639 y 94.598.495 y está formado por 28.856 pdb (SNPedia, 2016). El polimorfismo Q192R de PON1 se asocia a riesgo de ECV e intoxicación por OPs, debido a que su presencia hace que PON1, se altere y no cumpla sus funciones antioxidantes ante las LDL. Cuando estas LDL se oxidan ocasionan acumulación en los macrófagos originando estrías grasas, las cuales se establecen en las arterias y constituyen el inicio del proceso arteriosclerótico (Pérez Guerra, 2007).

También interfiere en la función de hidrolizar el paraoxon, afectando así el metabolismo de los organofosforados, logrando que los individuos que se encuentran en riesgo de exposición, incrementen la posibilidad de intoxicación (Fridman et al, 2011).

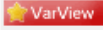
Allele	
Variation Class:	SNV: single nucleotide variation
RefSNP Alleles:	A/G (REV)
Allele Origin:	A: germline G: germline
Ancestral Allele:	G
Variation Viewer:	 VarView
Clinical Significance:	other
MAF/MinorAlleleCount:	C=0.3770/45735 (ExAC) T=0.4571/2289 (1000 Genomes) C=0.4122/5361 (GO-ESP) C=0.4780/13917 (TOPMED)

Figura tomada de:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=662&pt=IJQOHIOIT9TqfrqzDVLXRE5BGKx17wDGTGnXCxDyPL

Figura 21: En esta tabla se describe, la referencia alélica ancestral, el cambio de alelos del SNP Q192R de PON1.

Es importante conocer la actividad de PON1 y los genotipos para valorar la susceptibilidad que cada individuo presenta frente a ECV e intoxicaciones por OPs. En personas con ECV, se ha encontrado que la actividad enzimática de PON1 es disminuida. Genotipificaciones del gen de PON1 han demostrado que la isoenzima R

del PON1 Q192R es más efectiva hidrolizando paraoxon que la isoenzima Q, efecto contrario hacia los compuestos diazoxon (Cataño et al, 2005).

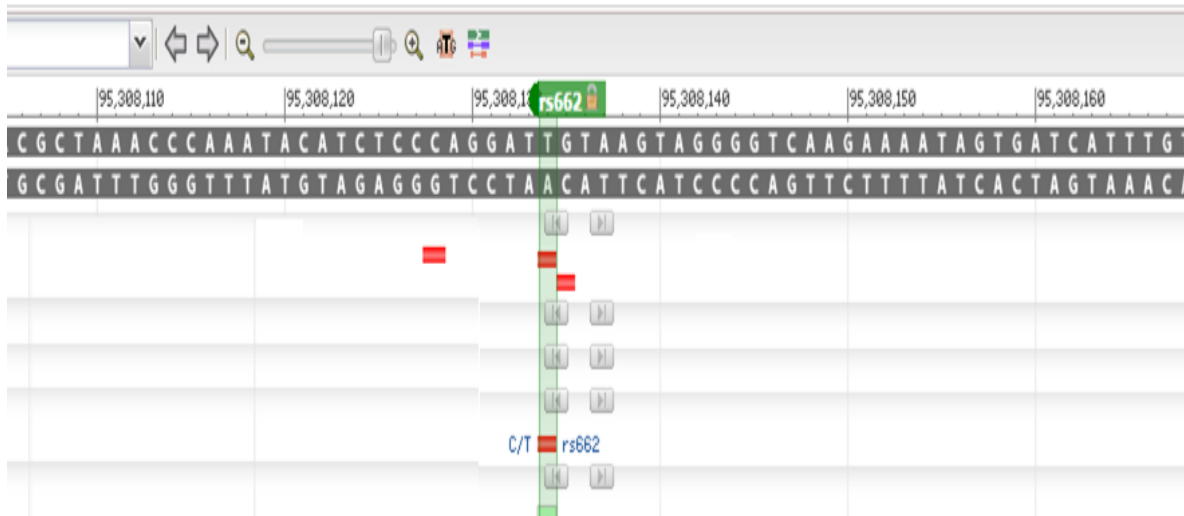


Figura tomada de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NC_000007?report=graph&v=95308084%3A95308184&mk=95308134%7Cr662%7Cgreen%7C1En

Figura 22: Localización de la posición del polimorfismo en el cromosoma 7.

Geno	Mag	Summary
(A;A)	2,3	higher risk of of coronary heart disease
(A;G)		0.65x lower risk of ovarian cancer; higher risk of coronary heart disease in some studies; somewhat reduced PON catalytic efficiency
(G;G)	2,3	protective against coronary heart disease in some studies

Figura tomada de: [https://www.snpedia.com/index.php/Rs662\(A;G\)](https://www.snpedia.com/index.php/Rs662(A;G))

Figura 23: Se describen los diferentes genotipos posibles de PON1, para la asociación de la actividad enzimática con diferentes patologías cardiovasculares y disminución de la actividad.

En la base de datos de SNPEDIA se encontró que el genotipo TT y TC es el que representa riesgo de presentar ECV y baja actividad enzimática de PON1 para algunas poblaciones, afirmando que la presencia del alelo T forma común o silvestre predispone a los individuos propensos a adquirir las patologías antes mencionados (SNPedia, 2016).

4.2. Polimorfismo de PON1 y la sensibilidad a la toxicidad de OPs

La presencia del polimorfismo PON1 (Q192R) en un individuo puede interferir la capacidad de hidrólisis hacia los OPs que ejerce PON1, así como los diferentes niveles de expresión. Se ha planteado la hipótesis de que ciertos individuos, pueden ser más sensibles a la toxicidad a OPs. Algunos estudios sugieren que la actividad PON1 baja en plasma podría aumentar la sensibilidad aguda por compuestos OPs (Costa et al, 2003).

4.3. Identificación genética del polimorfismo de PON1 a través de la técnica PCR en tiempo real.

La PCR en tiempo real o PCR cuantitativa en tiempo real, es una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional. Ambas técnicas, PCR y qPCR son similares, son tecnologías moleculares que se fundamentan en la amplificación in vitro de ácidos nucleicos. La diferencia entre ambas es que la qPCR lleva a cabo al mismo tiempo procesos de amplificación y detección en el mismo vial, además de que define la cantidad de ácido nucleico sintetizado en cada momento de la reacción (Tamay de Dios et al, 2013).

EL objetivo de la qPCR es detectar y cuantificar las secuencias específicas de DNA mediante el uso de reporteros fluorescentes en la reacción. El término real se refiere a que la detección de los productos ocurre en cada ciclo de la reacción y el término cuantitativo hace referencia a que es posible cuantificar la cantidad de ácido nucleico

en la muestra, a diferencia de la PCR convencional que no hace ninguno de los dos puntos mencionados anteriormente. En la actualidad la PCR es el método más sensible para detectar y cuantificar DNA, aun cuando se tiene un cantidad diminuta de muestra (Tamay de Dios et al, 2013).

La PCR para discriminación alélica emplean mecanismos alelo específicos basados en fases esenciales como: desnaturalización, donde a altas temperaturas la cadena de DNA es desnaturaliza, hibridación donde las sondas y Primers Taqman alelo específicas son hibridadas con el fragmento complementario y extensión donde hay una ligación de nucleótidos a través de la DNA polimerasa; cada una de las sondas Taqman emplean fluorocromos VIC o FAM que emite fluorescencia cuando está presente el fragmento complementario y esta reacción es detectada por un software adherido al termociclador donde detecta la fluorescencia.

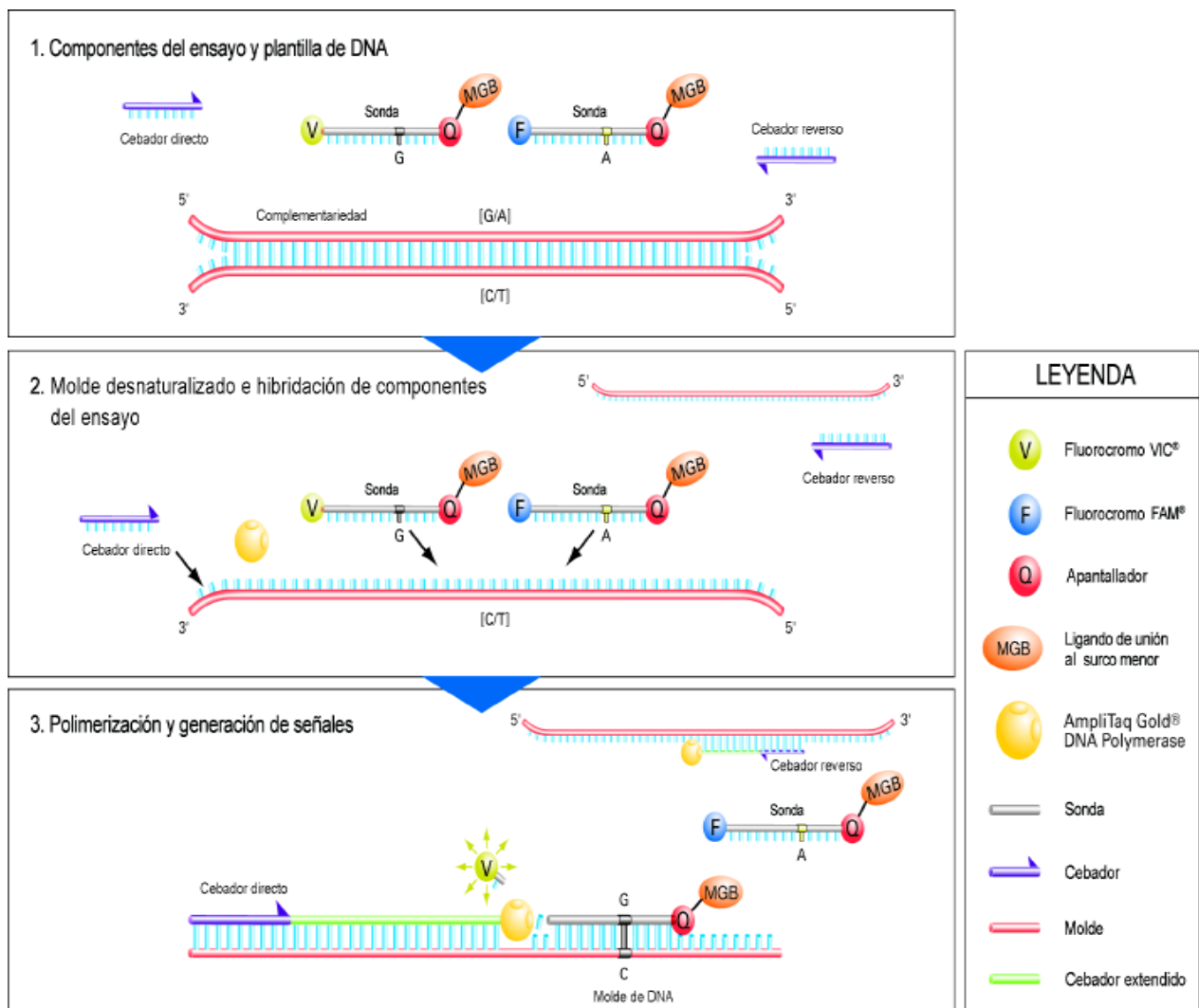


Figura tomada de: <http://rai.unam.mx/pages/lbm.html>

Figura 24: Etapas de la PCR en tiempo real: Desnaturalización del ADN, hibridación y la elongación o polimerización.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el polimorfismo Q192R del gen que codifica la enzima PON1 en los trabajadores pertenecientes a una Cooperativa de caficultores del departamento de Caldas, Colombia.

Objetivos específicos

- Establecer la asociación del polimorfismo Q192R de PON1 y el riesgo cardiovascular en caficultores de la Cooperativa.
- Establecer la asociación de los polimorfismos Q192R de PON1 y la susceptibilidad a intoxicación por OPs en caficultores expuestos.
- Identificar el polimorfismo Q192R de PON1 en caficultores de Caldas, Colombia a través de la reacción en cadena polimerasa en tiempo real (PCR-RT).

Metodología

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte transversal analítico.

DESCRIPCIÓN: La entrevista, toma de muestra, cuestionario y consentimiento informado se llevaron a cabo en las zonas caficultoras asociadas a la Cooperativa de caficultores de Manizales, en el departamento de Caldas y el procesamiento de las muestras en el laboratorio del grupo de investigación en enfermedades infecciosas del programa de Bacteriología de la Universidad Católica de Manizales y en el Laboratorio de investigación en Biomedicina de la Fundación Universitaria Autónoma de las Américas ubicado en la ciudad de Pereira, Risaralda.

POBLACIÓN, MUESTRA Y CONDICIONES DE OPERACIÓN:

Población: Hombres y mujeres pertenecientes a la Cooperativa de Manizales, Caldas, mayores de edad (Mayores de 18 años), con antecedentes de exposición a OPs que acudieron a la reunión en sus sitios de trabajo convocada por la Cooperativa de caficultores de Manizales para efecto de toma de muestras. Los sujetos de estudio fueron aquellos que participaron en el proyecto de investigación “Determinación de niveles de ChE sérica en agricultores de una población rural del Departamento de Caldas y su asociación con factores demográficos y ocupacionales - fase 2” (Referenciado RIN 122, Cooperativa de Caficultores de Manizales, Universidad Católica de Manizales, 2012-2013. Responsable: Bibiana María Toro Osorio y su proyecto asociado: “Determinación de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en caficultores de una población rural del Departamento de Caldas” (Coinvestigadora).

MUESTRA

Toma de muestra y almacenamiento: La muestra sanguínea y obtención del suero se obtuvo en el momento de la entrevista para el proyecto “Determinación de niveles de ChE sérica en agricultores de una población rural del Departamento de Caldas y su asociación con factores demográficos y ocupacionales - fase 2”, posteriormente el

suelo fue almacenado en congelación a -20°C en el Laboratorio de investigación en clínica humana del programa de Bacteriología de la Universidad Católica de Manizales. La muestra fue codificada con el número correspondiente a la encuesta ocupacional del sujeto de investigación del proyecto asociado.

Riesgo cardiovascular: El riesgo cardiovascular se determinó mediante la observación y análisis de niveles de colesterol total y colesterol-HDL, tensión arterial e índices de masa corporal, resultados del proyecto de investigación “Determinación de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en caficultores de una población rural del departamento de Caldas”; también se realizó el análisis de riesgo a 10 años de los caficultores a través de la tabla de predicción de riesgo cardiovascular Omnibus Risk Estimator, la cual se basó en parámetros como el sexo, la edad, colesterol total en sangre, colesterol HDL, consumo de tabaco y presión arterial para arrojar los resultados.

Análisis del polimorfismo (Q192R) del gen de PON1

Extracción de DNA genómico (gDNA): La extracción de gDNA se realizó utilizando un sistema de preparación de DNA humano siguiendo las recomendaciones del método Chelex. En breve, se adicionaron: 400 μL de suero sanguíneo, 2 μL de proteinasa K al 0.1% y 200 μL de Chelex al 20% a un tubo eppendorf; se introdujo el tubo en el bloque de calentamiento a una temperatura de 56°C por 1 hora, posteriormente se realizó una segunda introducción por 8 minutos a una temperatura de 95°C , luego se centrifugó a 12500rpm por un tiempo de 10 minutos; el sobrenadante obtenido fue almacenado en un tubo eppendorf hasta su análisis (García et al, 2004).

Análisis de polimorfismo Q192R del gen de PON1: La genotipificación del SNP Q192R del gen de PON1 se realizó mediante el ensayo alelo-específico para qPCR de Applied Biosystems, utilizando 2 μL de la solución de gDNA, los primers y sondas prediseñadas TaqMan® SNP Genotyping Assay (rs662) y la mezcla de *Taq* polimerasa y dNTPs descritas por el proveedor (Life Technologies, Carlsbad, CA). Las condiciones de la reacción de PCR tiempo-real fueron las convencionales a usar en el equipo termociclador LightCycler® Nano Instrument (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Se

identificó a los sujetos portadores de alelos con la versión del nucleótido T o C, como homocigotos TT, CC o heterocigotos TC. La forma común, rs662 (T) codificó a glutamina (Q), mientras que la variante, rs662 (C) codificó una arginina (R).

Pruebas estadísticas:

Los valores cualitativos fueron expresados a través de porcentajes, mientras los valores cuantitativos fueron expresados por media y desviación estándar. Para obtener la significancia inicialmente se determinó la distribución de las variables a través de la prueba de Kolmogorov Smirnov; una vez se obtuvo el resultado de pruebas no paramétricas, se utilizó los análisis de U de Mann-Whitney y Chi-cuadrado.

Resultados

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población de estudio.

PARAMETROS	MASCULINO n=168	FEMENINO n=37	P	TOTAL n=205
Edad (Años)	51 (27-84)	58 (29-82)	0.01	52 (27-84)
Talla (Metros)	1.65 ± 0.01	1.57 ± 0.02	0.00	1.64 ± 0.01
Peso	65.13 ± 1.6	63.24 ± 3.51	0.396	64.79 ± 1.45
IMC				
18.5-24 kg/m ²	23.69 ± 0.53	25.36 ± 1.26	0.009	23.99 ± 0.5
Realiza ejercicio				
Si	104 (61.90%)	25(67.56%)	0.519	129(62.9%)
No	64(32.32%)	12(32.43%)		76(37.1%)
Consumo de tabaco				
Fumadores	27(16.07%)	0%	0.088	27(13.17%)
No fumadores	141(83.92%)	37(100%)		178(86.82%)
Muerte familiar por proceso coronario				
Si	28(16.66%)	12(32.43%)	0.028	40(19.50%)
No	140(83.33%)	25(67.56%)		165(80.50%)
Hipertensión				
Normal < 120mmHg sistólica < 80mmHgdiastólica	30(17.85%)	3(8.11%)	0.01	33(16.09%)
Pre hipertensión 120-139mmHgsistólica 80-89mmHgdiastólica	90(53.58%)	14(37.84%)		104(50.74%)
Hipertensión >140-mmHgsistólica >90mmHgdiastólica	48(28.57%)	20(54.05%)		68(33.17%)
Colesterol total <200 mg/dl	217.66 ± 6.99	221,91 ± 17.84	0.911	218.42 ± 6.5
Colesterol HDL >35mg/dl	56.64 ± 2.45	55 ± 5.98	0.34	56.34 ± 2.26
Evaluación RC:				
Colesterol total				
Optimo (Hasta200md/dl)	62 (36.90%)	15(40.54%)	0.759	77(37.60%)
Moderado (200-239 mg/dl)	56(33.33%)	10(27.02%)		66(32.2%)
Elevado (>240 mg/dl)	50(29.76%)	12(32.43%)		62(30.20%)
ChE 4659-14443UI/L	9441.80 ± 309.2	9478.9 ± 560.86	0.611	9448.5 ± 271

Valores cualitativos fueron expresados a través de porcentajes, mientras los valores cuantitativos fueron expresados por media y desviación estándar; la edad fue obtenida a través de la mediana. Los valores de P fueron obtenidos mediante análisis por U de Mann-Whitney (1) y Chi-cuadrado (2).

Las características sociodemográficas en la población estudio se muestran en la tabla 6; Los hombres representan un porcentaje mayor 81.95% frente a las mujeres 18.04% en cuanto a género. La edad de las mujeres tiene un promedio mayor (57 años) que el promedio de edad de los hombres (51 años).

El índice de masa corporal, el grado de hipertensión, la talla y muerte familiar por procesos coronarios representan un valor relevante en cuanto a significancia. El IMC en las mujeres fue mayor que en los hombres con un valor promedio de 25.36kg/m², mientras que en ellos fue de 23.69kg/m². En relación con la hipertensión se puede observar que una proporción superior de la población se encuentra dentro de las categorías pre hipertensión e hipertensión con un porcentaje de 83.91%. De acuerdo a la muerte familiar por procesos coronarios se observa que las mujeres tienen más antecedentes familiares de muertes por esta causa que los hombres, 32.43% contra 16.66%.

Los valores de ChE no representan cambios significativos entre ambos géneros; el promedio de la población total es 9448.49 UL, dato que está dentro del rango permitido para este estudio (4659-14443UI/L).

Tabla 5. Riesgo de padecimientos cardiovasculares en 10 años de los caficultores en estudio.

Los riesgos cardiovasculares en 10 años, realizados en los caficultores pertenecientes a la Cooperativa de Caldas fueron representados en la tabla 7; se puede observar como una proporción importante de la población se encuentra dentro de las categorías de riesgo moderado y alto, representando el 40.48%; el 59.51% de la población se encuentra dentro de la categoría de riesgo bajo. El fin que tuvo la tabla de predicción, utilizada en este estudio fue establecer el riesgo cardiovascular que tienen los caficultores en unos periodos establecidos basándose en parámetros como el sexo, la edad, colesterol total en sangre, colesterol HDL consumo de tabaco, presión arterial.

PARÁMETROS	RIESGO DE PADECIMIENTOS CARDIOVASCULARES EN 10 AÑOS N(205)
Riesgo bajo (<5%)	122(59.51%)
Riesgo moderado, alto (5%-15%)	83(40.49%)

Los valores expresados en porcentajes fueron obtenidos a partir del calculador de riesgo Omnibus Risk Estimator.

Tabla 6. Genotipo y frecuencias de alelos (%) de PON1 en la población de estudio.

Las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo de PON1 se muestran en la tabla 8. El genotipo más frecuente en la población es el TC (RQ) 43.9% seguido del genotipo TT (QQ) 38.5%, con menos frecuencia se presenta el CC (RR) con un porcentaje de 17.5%.

La frecuencia alélica que mayor proporción presenta es el T (Q) con una frecuencia de 0.60, seguido de C(R) que representa 0.40.

GENOTIPO	n(%)
TT	79(38.5%)
TC	90(43.9%)
CC	36(17.5%)
ALELO	
C	162(40%)
T	248(60%)

Tabla 7. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de hipertensión de la población del presente estudio.

En esta tabla puede observarse una gran proporción de la población en la categoría de pre hipertensión, en la cual los alelos TC Y TT predominan con unos porcentajes de 44.23% y 36.54% respectivamente. El genotipo TC se asocia a riesgo para presentar una ECV mientras que el genotipo TT es asociado como factor protector de ECV y riesgo de presentar intoxicación por OPs (SNPedia, 2016). También es relevante el porcentaje de población que se encuentra dentro la fase I de hipertensión, prevaleciendo en ellos al igual que en la anterior comparación el

genotipo TC y TT con los siguientes porcentajes de prevalencia 42.30% y 50% respectivamente.

Hipertensión	CC	TC	TT	P
Normal (137)	30(21,9%)	61(44,5%)	46(33,6%)	0.02
Hipertensión (68)	6(8.8%)	29(42,6%)	33(48,5%)	

Tabla 8. Asociación genotípica de PON1 con el IMC de la población del presente estudio.

En esta tabla se evidencia que la mayoría de la población se encuentra dentro del IMC normal, seguido por la población ubicada en la categoría de sobrepeso; en ambos casos discutidos anteriormente prevalece los genotipos TC y TT. Una proporción menor de la población se encuentra en la categoría de obesidad y delgadez prevaleciendo en ellos los genotipos TC y TT.

IMC	CC	TC	TT	P
Delgadez <18.5 kg/m ²	0(0%)	1(33.33%)	2(66.66%)	
Normal 18.5-24.9 kg/m ²	26(20.63%)	57(45.24%)	43(34.12%)	
Sobrepeso 25-29.9 kg/m ²	7(11.86%)	25(42.37%)	27(45.76%)	0.60
Obesidad 30kg/m ² o >	3(17.64%)	7(41.18%)	7(41.18%)	

Tabla 9. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de colesterol total de la población del presente estudio.

En cuanto al colesterol total la población se encuentra distribuida de manera equitativa entre el colesterol óptimo, moderado o elevado. Se puede observar que en los tres niveles prevalecen los genotipos TC y TT con porcentajes similares, aunque en la categoría nivel óptimo de colesterol se observa una prevalencia superior del genotipo TC. El genotipo CC al igual que los anteriores parámetros observados sigue siendo de baja prevalencia para este estudio.

Colesterol total	CC	TC	TT	P
Optimo	13(16.88%)	40(51.94%)	24(31.16%)	0.17
Moderado/Elevado	23(19.70%)	50(37.88%)	55(42.42%)	

Tabla 10. Asociación genotípica de PON1 con los niveles de ChE de la población del presente estudio.

Los niveles de ChE en la población que se encuentran dentro del rango de referencia, predomina el genotipo TC seguido del genotipo TT y en la población que se encuentran fuera del rango de referencia para los niveles de ChE predomina el genotipo TT.

ChE (4659-14443 UI/L)	Datos n(205)	CC	TC	TT	P
Población dentro del rango de referencia	201	35(17.41%)	89(44.28%)	77(38.31%)	0.74
Población fuera del rango de referencia	4	1(25%)	1(25%)	2(50%)	

Tabla 11. Valores de referencia de parámetros de interés en este estudio.

Valores de referencia utilizados para el presente estudio y a partir de los cuales se analizaron los resultados.

Parámetros de estudio	Valores de referencia
CHE	
Hombres y mujeres	4659-14443 UI/L
Colesterol total	
Optimo	hasta 200 mg/dl
Moderado	200-239 mg/dl
Elevado	>240 mg/dl
Hipertensión presión sistólica- diastólica	
Normal	< 120 - < 80mm Hg
Pre hipertensión	120 a139 - 80 a 89 mm Hg
Fase I	140 a 159 - 90 a 99 mm Hg
Fase II	> 160 - > 100 mm Hg
IMC	
Delgadez	<18.5 kg/m ²
Normal	18.5-24.9 kg/m ²
Sobrepeso	25-29.9 kg/m ²
Obesidad	30kg/m ² o >

Tabla 12. Frecuencias alélicas de PON1 entre poblaciones Americanas, asiáticas, europeas y africanas.

Las frecuencias alélicas entre poblaciones americanas, asiáticas, africanas y europeas son descritas en la tabla 14. Las poblaciones que representan similitudes en cuanto a las frecuencias alélicas con la población estudio son: los americanos hispanos de origen caribe (Scacchi et al, 2003), los Etiopianos (Scacchi et al, 2003) y los Mexicanos mayos (Gamboa et al, 2006). Las poblaciones que representan diferencias significativas con la población estudio son: Los Mexicanos (López et al, 2009), Africanos del norte (Yasushi et al, 2000), Turcos (Aynacioglu et al, 1999), Alemanes (Gardemann et al, 2000), Holandeses (Heijmans et al, 2000), Finlandeses (Antikainen et al, 1996), Italianos (Scacchi et al, 2003), Indios cayapa (Scacchi et al, 2003) y estadounidenses (Brophy et al, 2001).

POBLACION	PONI	
	T(Q)	C(R)
Colombianos (Este estudio) n=205	0.60	90.40
América (Hispanos de origen caribe) n= 169 (Scacchi et al, 2003)	0.60	0.40
Mexicanos (Mayos) n= 55 (Gamboa et al, 2006)	0.57	0.43
Etiopianos n=169 (Scacchi et al, 2003)	0.59	0.41
Mexicanos n=170 (López et al, 2009)	0.40	0.60
Mexicanos n=214 (Rojas et al, 2005)	0.51	0.49
Mexicanos n=54 (Rojas et al, 2005)	0.46	0.54
Mexicanos (Mestizos) n=182 (Gamboa et al, 2006)	0.52	0.48
Peruanos (Lima) n=89 (Cataño et al, 2005)	0.52	0.47
África del norte n=205 (Yasushi et al, 2000)	0.72	0.28
Turcos n=381 (Aynacioglu et al, 1999)	0.69	0.31
Alemanes n=2784 (Gardemann et al, 2000)	0.71	0.28
Holandeses n=614 (Heijmans et al, 2000)	0.70	0.29
Finlandeses n=169 (Antikainen et al, 1996)	0.73	0.26
Italianos (Región norte) n=179 (Scacchi et al, 2003)	0.68	0.38
Italianos (Sardina) n=161 (Scacchi et al, 2003)	0.75	0.24
Euro brasileños n=101 (Allebrandt et al, 2002)	0.69	0.30
Afro brasileños n=70 (Allebrandt et al, 2002)	0.47	0.52
Indios cayapa (Ecuador) n=83 (Scacchi et al, 2003)	0.21	0.78
Estados unidos (Norte) n=376 (Brophy et al, 2001)	0.72	0.27

Discusión

El principal objetivo de este estudio, fue determinar el polimorfismo de PON1 en los caficultores pertenecientes a la Cooperativa de Caldas y evaluar el efecto del genotipo con riesgos cardiovasculares e intoxicaciones por OPs. La enzima PON1 es de gran interés en el área de toxicología y medicina por su capacidad de hidrolisis hacia OPs y oxidación de LDL, pero sus variantes polimórficas producen cambio en la actividad de la misma como se ha mencionado a lo largo de este estudio.

El estudio realizado muestra que la población estudiada presenta una frecuencia mayor de hombres 81.95% que de mujeres 18.04%; la labor caficultora es una ocupación que se designa generalmente a la representación masculina (Rodríguez, 2009).

Diversas frecuencias alélicas y genotípicas se han encontrado alrededor del mundo para el polimorfismo de PON1 Q192R. En el presente estudio el alelo predominante es el Q con un valor de 60%, seguido por el R con un valor de 40%; estos valores están relacionados a estudios anteriores: Q con un valor de 60%, seguido por el R con un valor de 40% en una población americana, hispanos de origen caribe (Scacchi et al, 2003); Q con un valor de 59%, seguido por el R con un valor de 41% en una población Etiopiana (Scacchi et al, 2003); Q con un valor de 57%, seguido por el R con un valor de 43% en una población de Mexicanos mayos (Gamboa et al, 2006) y Q con un valor de 56%, seguido por el R con un valor de 44% en una población Colombiana. La similitud en los alelos de este estudio con los alelos de poblaciones como Etiopianos y Mexicanos se puede presentar, gracias a la variabilidad genética que se puede generar por contribuciones de antepasados o migraciones poblacionales que repercuten la genética colombiana y que puede venir de diferentes grupos étnicos, pero esta hipótesis no puede ser comprobada en este estudio debido al número poblacional incluido, pues son pocos los individuos y no permiten generar una relación profunda étnica ((Cataño et al, 2005);(Rondón et al, 2008);(Barbadilla, 2010)).

La frecuencia genotípica de este estudio es QQ 38.5%, RQ 43,9% Y RR 17.5%. El genotipo QQ se asocia a riesgo para presentar ECV al igual que QR, que reduce la capacidad catalítica eficaz de PON1, en cambio el genotipo CC es asociado como factor protector frente a ECV e intoxicaciones por OPs (SNPedia). En este estudio predominan los genotipos que representan riesgo de adquirir ECV y la baja actividad de PON1, esto es evidenciado en el porcentaje superior que representan estos genotipos RQ 43,9%, QQ 38.5% en ítems importantes para relacionar riesgos cardiovasculares como colesterol total elevado, IMC calificado dentro de obesidad, hipertensión y riesgo cardiovascular futuro superior al establecido en la mayoría de la población caficultora que hace parte de la cooperativa de Caldas, Manizales, Colombia.

La evaluación del riesgo cardiovascular se determinó a partir de los ítems colesterol total, IMC e hipertensión. Al evaluar el polimorfismo Q192R de PON1 se encontró relación con hipertensión tanto en significancia estadística entre los valores obtenidos, como en la frecuencia genotípica TT y TC. Fundamentando los resultados encontrados en este estudio con la referencia brindada por SNPedia, se afirma que tener el alelo T común o silvestre es el predisponente para que individuos adquieran ECV e intoxicaciones por OPs debido a la baja actividad de PON1. La hipertensión es un factor de riesgo importante, que incrementa en el individuo la posibilidad de complicaciones cardiacas, la morbimortalidad en los individuos que padecen hipertensión es superior a los individuos normotensos disminuyendo en ellos la esperanza de vida. Esta patología favorece el desarrollo de arterosclerosis por su acción en el sistema circulatorio, debido a factores lesionales mecánicos producidos por el aumento de la presión sanguínea y factores humorales quienes promueven la inflamación ((Díez, 2001); (Trindade et al, 2014); (SNPedia, 2016)).

La ChE no representa cambios significativos entre ambos géneros y el promedio de los valores en la población es de 9448.49 UL, rango que se encuentra dentro de lo establecido para este parámetro en este estudio; por lo tanto en esta tesis no se pudo determinar una relación entre el polimorfismo de PON1 e intoxicaciones por OPs ya que los niveles de ChE no representan una disminución referente a los valores de referencia; esta asociación no pudo establecerse y hay diversas causas que pueden

explicar este suceso, una de estas puede ser que cada individuo tiene diferentes concentraciones de ChE, por lo tanto es recomendable antes del contacto con estos compuestos tóxicos sean evaluados los niveles de la enzima y así poder establecer el grado de impacto de los OPs frente al parámetro referente evaluado inicial de ChE (Guerra et al, 2005); otra causa de los resultados dentro de los valores de referencia, puede que los caficultores en estudio hacen un buen uso de los elementos de bioseguridad, establecidos como ley para este tipo de trabajos como lo son: caretas, guantes industriales, ropa adecuada, botas de caucho, casco, y respirador. Estudios similares a este, realizados en Colombia, en la región de Soacha, Cundinamarca, arrojaron niveles de ChE que se encuentran dentro del rango de referencia establecido (Márquez, 2015).

Conclusiones

- La frecuencia alélica del gen PON1 en la población de caficultores es Q:60% Y R:40%; las frecuencias genotípicas del gen PON1 en la población de caficultores son: QQ38.5%, RQ 43,9% Y RR 17.5%; basado en estos resultados se puede concluir que un porcentaje representativo de la población se encuentra en la categoría genética QR que tiene como característica una baja actividad de PON1 según diferentes fuentes; otra proporción de personas se encuentra en la categoría genética QQ que representa riesgo para presentar ECV y una porcentaje mínimo de la población estudio se encuentra en la categoría genética RR que representa un factor protector frente a ECV e intoxicación por OPs.
- Las frecuencias alélicas y genotípicas encontradas en la población de caficultores tuvo similitud con estudios realizados en habitantes de Colombia, Etiopia y México como resultado de contribuciones de antepasados, migraciones poblacionales que repercuten la genética colombiana y que puede venir de diferentes grupos étnicos; pero esta hipótesis no puede ser comprobada ya que el número poblacional incluido en este estudio no tiene un tamaño muestral significativo para poder hacer tal afirmación, por lo tanto no permite generar una relación profunda étnica ((Cataño et al, 2005);(Barbadilla, 2010);(Rondón et al, 2008)).
- Al evaluar el polimorfismo genético Q192R de PON1 se encontró que el alelo común T se asocia a ECV y baja capacidad catalítica de PON1 tomando como referencia datos de SNPedia y aunque las fuentes de información y literaturas presentan diversas afirmaciones acerca de los alelos y genotipos de riesgo y protección de PON1, en nuestro estudio prevalece la versión en donde se establece que los genotipos de riesgo TT y TC representan predisposición a la patología anteriormente mencionada,

Por ende no es preciso afirmar con certeza si nuestros genotipos son o no de riesgo al compararlos con otros estudios y con la literatura.

- En nuestro estudio hubo una asociación en el riesgo cardiovascular y los genotipos TT, TC con respecto al ítem hipertensión, ya que presenta significancia estadística; la hipertensión es un factor de riesgo asociado a procesos arterioscleróticos promoviendo la acumulación de placa de ateroma por sus efectos sobre la presión sanguínea. Aún no se han establecido con certeza cuales son los genotipos de riesgo en este polimorfismo para desarrollar ECV, ya que en los múltiples estudios de este tipo se obtienen diferentes resultados de genotipos que no permiten establecerlos.
- En nuestro estudio no hubo una relación entre la intoxicación por OPs y el polimorfismo de PON1, ya que el parámetro ChE estuvo dentro de los rangos de referencia, impidiendo asociaciones a exposición de riesgo con OPs; ChE presenta diferentes concentraciones para cada individuo, por lo cual no se puede establecer los resultados de ChE como normales o inhibidos, sin niveles previos basales de ChE los cuales deben ser obtenidos antes de la exposición (Guerra et al, 2005).

Recomendaciones

- Elaboración de un estudio en personas expuestas a OPs con un tamaño muestral amplio para tener suficiente poder estadístico y realizar las respectivas relaciones.
- Establecer antes del contacto con OPs, la evaluación de ChE basal para comparar luego el efecto de estos y la relación con el polimorfismo genético de PON1 Q192R.
- Realizar la determinación de la actividad enzimática de PON1 y relacionarla con el polimorfismo de PON1.
- Realizar estudios profundos de hipertensión relacionado con el polimorfismo PON1 Q192R.
- Realizar medición de AChE eritrocitaria la cual es específica de exposición a OPs, con esto se tendría mayor certeza del impactos de estos compuestos en el organismo.

Referencias

- Aguilera et al. (2014). PCR en tiempo real. Retrieved from <https://es.scribd.com/doc/315973241/PCR-TIEMPO-REAL-pdf>
- Allebrandt et al. (2002). Variability of the paraoxonase gene (PON1) in Euro- and Afro-Brazilians. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180(3), 151–156. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X02993683>
- Antikainen et al. (1996). The Gln-Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUM-PONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest*, 98(1), 883–885. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507500/pdf/980883.pdf>
- Aviram, M., & Rosenblat, M. (2005). Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Current Opinion and Lipidology*, 393–399. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990587>
- Aynacioglu et al. (1999). Paraoxonase 1 Mutations in a Turkish Population. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157, 174–177. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X99986908>
- Barbadilla, A. (2010). La genética de las poblaciones. Retrieved from <http://bioinformatica.uab.es/divulgacio/genpob.html>
- Biomilenio. (n.d.). REPLICACIÓN DEL ADN. Retrieved from <http://www.biomilenio.net/blog54/5407.pdf>
- Brophy et al. (2001). Effects of 5' regulatory-Region polymorphism on paraoxonase-gene (PON 1) expression. *Am J Hum Genet*, 68(6), 1428–1436. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1226129/>
- Bustos et al. (2003). Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Revista Médica Chile*, 131, 973–980. Retrieved from <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v131n9/art02.pdf>
- Canales, A., & Sánchez, F. J. (2003). Paraoxonasa una enzima inducible: previene el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Revista SCientífica*, 121, 537–548. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-paraoxonasa-algo-mas-que-una-S0025775303740111>
- Carvajal, C. (2014). Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*, 31, 1–8. Retrieved from <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v31n2/art10v31n2.pdf>
- Cataño et al. (2005). Actividad y fenotipos de paraoxonasa-1 en una población de estudiantes universitarios de Lima, Perú. *Ciencia E Investigación VIII*, 40–47. Retrieved from <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/viewFile/5228/4310>
- Costa et al. (2003). Functional Genomics of the Paraoxonase (PON1) Polymorphisms: Effects on Pesticide Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism. *Annual Review of Medicine*, 54, 371–392. Retrieved from <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.med.54.101601.152421>
- Curto et al. (2004). Investigación sobre factores de riesgo cardiovascular en Uruguay. *Revista Médica de Uruguay*, 20, 61–71. Retrieved from

- <http://www.rmu.org.uy/revista/2004v1/art7.pdf>
- Deakin, S. P., & James, R. W. (2004). Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical Science*, *5*, 435–447. Retrieved from <http://www.clinsci.org/content/107/5/435>
- Díez, J. (2001). Hipertensión arterial (I). Aspectos fisiopatológicos. *CLIN. INVEST. ARTERIOSCLEROSIS*, 80–84. Retrieved from file:///C:/Users/Jorge E. Rodríguez/Downloads/S0214916801787694_S300_es.pdf
- Dr Veller. (2016). *Fisiopatología de la aterosclerosis*. Retrieved from https://www.youtube.com/watch?v=5tvv_9-Q7wc
- FEC. (n.d.). Colesterol y riesgo cardiovascular. Retrieved from <http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html>
- Fernández et al. (2010). Intoxicación por organofosforados. *Revista de La Facultad de Medicina*, *18*, 84–92. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf>
- Fridman et al. (2011). Paraoxonasa: sus múltiples funciones y regulación farmacológica. *Archivos de Cardiología de México*, *3*, 251–260. Retrieved from <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v81n3/v81n3a14.pdf>
- Fridman et al. (2016). Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in coronary artery disease and its relationship to serum lipids and glycemia. *Archivos de Cardiología de México*, *86*, 350–357. Retrieved from file:///C:/Users/Jorge E. Rodríguez/Downloads/S1405994016300751_S300_en(1).pdf
- Gamboa, R., & Rospigliosi, A. (2010). Más allá de la hipertensión arterial. *Revista Médica Peruana*, *17*, 45–52. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n1/a09v27n1.pdf>
- Gamboa et al. (2006). Distribution of paraoxonase PON1 gene polymorphisms in Mexican populations. Its role in the lipid profile. *Exp. Mol. Pathol*, *80*, 85–90. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993880>
- Gamboa et al. (2008). Actividades paraoxonasa y arilesterasa bajas en sujetos mexicanos con enfermedad arterial coronaria. *Archivos de Cardiología de México*, *78*, 360–368. Retrieved from <http://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v78n4/v78n4a2.pdf>
- García, A., & Sobrino, P. (2012). MODULO 3: Prevención de las enfermedades cerebrovasculares. Retrieved from <http://www.neurodidacta.es/es/comunidades-tematicas/ictus/acercamiento-introduccion-enfermedad/mOdulo-prevenc/factores-riesgo>
- García et al. (2004). Extracción de adn con resina chelex en el análisis de la amplificación oncogénica en carcinomas de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española*, *55*, 139–144. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-102-articulo-extraccion-adn-con-resina-chelex-50001651904784976>
- Gardemann et al. (2000). The paraoxonase Leu–Met54 and Gln–Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*, *152*(2), 421–431. Retrieved from [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(99\)00489-X/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(99)00489-X/fulltext)
- González et al. (2012). Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas

- en población caficultora. *Revista de Salud Pública*, 3, 390–403. Retrieved from <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v14n3/v14n3a03.pdf>
- Guerra et al. (2005). Determinación de valores de referencia de colinesterasa plasmática e intraeritrocitaria en niños de una población hospitalaria. *Arch. Argenti. Pediatría*, 103(6), 486–490. Retrieved from <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v103n6/v103n6a04.pdf>
- Harel et al. (2004). Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature Structural & Molecular Biology*, 11, 412–419.
- Heijmans et al. (2000). Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 149(1), 91–97. Retrieved from [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(99\)00311-1/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(99)00311-1/fulltext)
- Iniesta et al. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 333–341. Retrieved from <http://scielo.isciii.es/pdf/ga/v19n4/metodologica.pdf>
- INS. (2013). Boletín ONS. Retrieved from http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/ons/boletin%201/boletin_web_ONS/boletin_01_ONS.pdf
- Klug et al. (2006). *Conceptos de genética*. (M. M. Romo & M. Caicoya, Eds.) (8°). Madrid: Pearson education S.A. Retrieved from <https://es.scribd.com/doc/235294777/Conceptos-de-Genetica-W-S-Klug-8va-Edicion>
- López et al. (2009). Relationship between human paraoxonase-1 activity and PON1 polymorphisms in Mexican workers exposed to organophosphate pesticides. *Toxicology Letters*, 188, 84–90. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037842740900157X>
- Mackness et al. (2013). Paraoxonase-1 (PON1) promoter region polymorphisms, serum PON1 status and coronary heart disease. *Archives of Medical Science*, 9, 8–13. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598146/>
- Marcano, R. (2014). Nuevas pautas (JNC 8) para el manejo de la hipertensión. Retrieved from <http://rigobertomarcano.com/nuevas-pautas-jnc-8-para-el-manejo-de-la-hipertension/>
- Márquez, D. C. (2015). *Caracterización de la actividad enzimática y polimorfismos genéticos de la paraoxonasa-1 (PON-1), en trabajadores expuestos a plaguicidas organofosforados en el municipio de Soacha 2014*. Universidad Nacional de Colombia. Retrieved from [http://www.bdigital.unal.edu.co/48607/1/2015-05-19Informe final PON-1.pdf](http://www.bdigital.unal.edu.co/48607/1/2015-05-19Informe%20final%20PON-1.pdf)
- Mata et al. (2012). Enzima Paraoxonasa 1 y modulación del Estrés Oxidativo. Retrieved from [file:///C:/Users/Jorge E. Rodríguez/Downloads/enzima_paraoxonasa.pdf](file:///C:/Users/Jorge%20E.%20Rodr%C3%99guez/Downloads/enzima_paraoxonasa.pdf)
- Minsalud. (2014). *Análisis de Situación de Salud*. Bogotá. Retrieved from [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/ASI S_2014_v11.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/ASI%20S_2014_v11.pdf)
- Moreno, M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Condes*, 124–128. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-definicion-clasificacion-obesidad-S0716864012702882>
- OMS. (2015). Enfermedades cardiovasculares. Retrieved from

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- Parra Pérez, S. (2009). *Influencia de paraoxonasa 1 (PON1) en l'evolució de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana -1 i les seves complicacions metabòliques*. Universitat Rovira i virgili. Retrieved from <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/8746/TESI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Pérez Guerra, Y. (2007). Oxidación de las LDL y su relación con la patogénesis de la aterosclerosis. *CENIC. Ciencias Biológicas*, 38, 3–11. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181221557011>
- Portilla et al. (2014). Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 5, 318–326. Retrieved from https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0120563314000254.pdf?locale=es_ES
- Quiroga, M. (2010). Hipertensión arterial - Aspectos genéticos. *Anales de La Facultad de Medicina*, 71(4), 231–235. Retrieved from <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/v71n4/pdf/a04v71n4.pdf>
- Ramírez et al. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rsNP) y de los SNP-ARN estructurales (srNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México*, 149, 220–228. Retrieved from http://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n2/GMM_149_2013_2_220-228.pdf
- Rodríguez, V. (2009). Contexto rural caficultor en Colombia: consideraciones desde un enfoque de género. *La Manzana de La Discordia*, 4(1), 53–62. Retrieved from <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/xmlui/bitstream/handle/10893/2654/contento.pdf?sequence=1>
- Rodríguez et al. (2006). Sobre los genes de paraoxonasa 1 y SR-B1 y su importancia en la aterosclerosis. *Revista Española de Cardiología*, 59, 154–164. Retrieved from <http://www.revespcardiol.org/es/sobre-los-genes-paraoxonasa-1-sr-b1/articulo/13084643/>
- Rojas et al. (2005). Genetic polymorphisms and activity of PON1 in a Mexican population. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205(3), 282–289. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X04004843>
- Rondón et al. (2008). Diversidad genética en poblaciones humanas de dos regiones colombianas. *Colombia Médica*, 39(2), 52–60. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39s2/v39s2a8.pdf>
- Sans Menéndez, S. (2015). Enfermedades cardiovasculares. *Programa de Formación de Formadores/as En Perspectiva de Género En Salud*, 22. Retrieved from http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/07modulo_06.pdf
- Scacchi et al. (2003). New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192 Arg) gene frequencies. *Human Biology*, 75, 365–373. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527200>
- SNPedia. (2016). SNPedia. Retrieved from <https://www.snpedia.com/index.php/Rs662>
- Tamay de Dios et al. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación En Discapacidad*, 2, 70–78. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/invd/ir-2013/ir132d.pdf>
- Tejada, A. E. (2007). *Estudio de polimorfismo genético la actividad enzimática de*

- PON1 en grupos raciales de Panamá*. Universidad de Panamá. Retrieved from <http://www.sibiup.up.ac.pa/bd/captura/upload/61101816t23.pdf>
- Torrades, S. (2002). Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *OFFARM*, 21, 122–125. Retrieved from http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13031745&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v21n05a13031745pdf001.pdf&ty=6&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es
- Trindade et al. (2014). Hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares en adultos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 22, 547–553. Retrieved from http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n4/es_0104-1169-rlae-22-04-00547.pdf
- U.S. Department of health and human services. (2017). Toxicological profile for parathion, 298. Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp205.pdf>
- UNED, F. de C. N. y D. (2016). Guía de Alimentación y Salud. Retrieved from http://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/cardiovasculares/factor_no_modificables.htm#fac3
- Velázquez et al. (2012). Polimorfismo L55M del gen PON1 y acetilcolinesterasa en trabajadores agrícolas de estado de guerrero. In *XVIII Congreso Nacional de Ingeniería Bioquímica* (p. 1). México d.f. Retrieved from <http://www.informatica.sip.ipn.mx/colmex/congresos/ixtapa/AutoPlay/Docs/TRABAJOS/BIOMEDICINA Y SALUD/BMD400EMO20120131.pdf>
- Vesalius Biomédicas. (2015). *Mecanismo de aterosclerosis*. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=lc-Rcv45gwo>
- Yasushi et al. (2000). Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis*, 149, 435–442. Retrieved from [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(99\)00340-8/fulltext](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(99)00340-8/fulltext)

Glosario

- **Acido desoxirribonucleico (DNA):** Macromolécula normalmente formadas por polímeros de nucleótidos que contienen cadenas antiparalelas en las que los residuos de azúcar son la desoxirribosa y que estan unidas mediante enlaces de hidrógeno. Es el portador principal de la información genética (Klug et al, 2006).
- **DNA polimerasa:** Enzima que cataliza la síntesis de DNA a partir de desoxirribunucleótidos utilizando una molécula molde de DNA (Klug et al, 2006).
- **Alelo:** Una de las posibles formas alternativas de un gen, que se distingue de otros alelos por sus efectos fenotípicos (Klug et al, 2006).
- **Biodiversidad:** La diversidad genética presente en poblaciones y especies de animales y plantas (Klug et al, 2006).
- **Biomarcador:** Los biomarcadores son medidas en los niveles molecular, bioquímico o celular, tanto en poblaciones naturales provenientes de hábitats contaminados, como en organismos expuestos experimentalmente a contaminantes, y que indican que el organismo ha estado expuesto a sustancias tóxicas y la magnitud de la respuesta del organismo al contaminante (Klug et al, 2006).
- **Cromosomas:** En procariotas, una molécula de DNA que contiene el genoma del organismo; en eucariotas, una molécula de DNA que forma complejo con el RNA y proteínas para formar una estructura alargada que contiene información genética dispuesta en una secuencia lineal; una estructura que es visible durante la mitosis y la meiosis (Klug et al, 2006).

- **DNA polimerasa:** Enzima catalizadora para establecer la unión de los nucleótidos, así su propósito es formar cadenas de DNA en síntesis (Klug et al, 2006).
- **Enzimas:** Proteína o complejo proteico que cataliza una reacción bioquímica específica, reduciendo la energía de activación que normalmente se requiere para iniciar la reacción (Klug et al, 2006).
- **Factores de riesgo modificables:** Los factores de riesgo modificables son los que los individuos intervienen para solucionarlos; con el fin de disminuir el riesgo de afecciones cardiovasculares. Existe una variedad de factores de riesgo sobre los que se puede actuar para prevenir estas enfermedades, entre ellos se destaca: la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, tabaco, obesidad, vida sedentaria, consumo de alcohol, enfermedades cardíacas (UNED, 2016).
- **Factores de riesgo no modificables:** Los factores de riesgo no modificables son aquellos sobre los que no se puede actuar, es decir, no se puede tomar ninguna medida preventiva que los corrija o modifique. Entre ellos destaca la edad; el sexo, la raza y la herencia (García & Sobrino, 2012).
- **Fenotipo:** Las propiedades observables de un carácter controlado genéticamente (Klug et al, 2006).
- **Gen:** Unidad física fundamental de la herencia, cuya existencia se puede confirmar por las variantes alélicas y que ocupa un locus específico en el cromosoma. Secuencia de DNA que codifica un único polipéptido (Klug et al, 2006).
- **Genotipo:** La constitución alélica ó genética de un organismo a menudo, la composición alélica de uno ó de un número no limitado de genes que está investigando (Klug et al, 2006).

- **Locus:** Sitio o lugar de un cromosoma en el que se localiza un gen concreto (Klug et al, 2006)
- **Nucleótido:** En la nomenclatura química de los ácidos nucleicos, un nucleótido unido covalentemente a uno ó más grupos fosfatos. Los nucleótidos que contienen un único fosfato unido al carbono 5' de la ribosa o desoxirribosa son los componentes de los ácidos nucleicos (Klug et al, 2006).
- **Polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP):** Una variación en una única pareja de nucleótidos en una molécula de DNA detectada durante el análisis genómico. Presente en al menos 1 por ciento de una población, un SNP resulta útil como marcador genético (Ramírez et al, 2013)
- **Proteína:** Molécula compuesta por uno o más polipéptidos, formados por aminoácidos unidos covalentemente. Las proteínas exhiben estructuras primaria, secundaria, terciaria y a menudo cuaternaria (Klug et al, 2006)
- **Primers:** Es un oligonucleótido, es decir, una molécula de ácidos nucleicos de una sola cadena que se usa para iniciar una reacción de PCR. El primer se pega a la secuencia complementaria y eso permite que la polimerasa en la cadena de DNA comience la elongación o extensión de la molécula de DNA (Conocimientosweb.net, 2012).
- **TaqMan:** Conocidas como sondas 5' nucleasas (Ya que utilizan la actividad 5' exonucleasa de la DNA polimerasa). Los reactivos Taqman utilizan una sonda fluorogénica para detectar un producto de PCR específico a medida que se acumula durante la PCR. Se utilizan para cuantificación, genotipado y presencia/ausencia(Aguilera et al, 2014).