



# UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas  
Carrera de Bioquímica y Farmacia

**Asociación de estrés oxidativo y daño genotóxico en adultos  
ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Revisión bibliográfica**

Trabajo de titulación previo a  
la obtención del título de  
Bioquímico Farmacéutico

**Autoras:**

Diana Carolina Betancourt Castillo.

**CI:** 110553241-8

Correo electrónico: dianabetac12@gmail.com

Karla Fabiola Paguay Fernández.

**CI:** 094059157-1

Correo electrónico: karlarubi15@hotmail.com

**Tutora:**

Dra. Ruth Eugenia Rosas Castro, Mgt.

**CI:** 010159875-3

**Asesora:**

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro, Mgt.

**CI:** 0301843090

**Cuenca, Ecuador**

26 de octubre del 2021



**Resumen:**

La exposición ocupacional a plaguicidas constituye uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, siendo su potencial genotóxico y el estrés oxidativo los posibles mecanismos vinculados. El objetivo del estudio fue establecer la asociación entre los niveles de enzimas antioxidantes y la frecuencia de marcadores de genotoxicidad en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Se realizó una investigación documental mediante la búsqueda de artículos de casos y controles, publicados entre los años 2010-2021, en las bases de datos digitales de PubMed y Science Direct y el buscador Google Académico. Según la literatura evaluada, se sugiere que la exposición crónica a plaguicidas conduce a un aumento del estrés oxidativo debido a niveles elevados de malondialdehído y una actividad alterada de las enzimas antioxidantes catalasa y superóxido dismutasa; además de daños al ADN revelados por la prueba de micronúcleos y ensayo cometa. Algunos artículos describieron resultados contradictorios entre la asociación del nivel de malondialdehído y el daño al ADN, así como una asociación negativa con las enzimas antioxidantes. Mientras que la actividad de las enzimas colinesterasas fueron inconsistentes, lo cual puede representar un significado limitado en la práctica ocupacional. Las poblaciones humanas expuestas ocupacionalmente a plaguicidas tienen un mayor riesgo tóxico, manifestado con un aumento en la prevalencia de estrés oxidativo y daño al ADN. Sin embargo, la asociación entre ambos biomarcadores aún es poco clara y es necesario un mayor número de estudios para emitir conclusiones definitivas e implementar su uso en la vigilancia epidemiológica.

**Palabras clave:** Estrés oxidativo. Genotoxicidad. Pesticidas. Plaguicidas. Organofosforado. Exposición ocupacional. Micronúcleos. Ensayo cometa.



**Abstract:**

Occupational exposure to pesticides is one of the most important risk factors for the development of chronic diseases, its genotoxic potential and oxidative stress, being the possible mechanisms linked. The aim of the study was to establish the association between levels of antioxidant enzymes and the frequency of genotoxicity markers in adults occupationally exposed to pesticides. A literary research was carried out by searching for case-control articles, published from 2010 to 2021, in the digital databases of PubMed and Science Direct and the Google Scholar search engine. According to the literature evaluated, it is suggested that chronic exposure to pesticides leads to increased oxidative stress due to high levels of malondialdehyde and altered activity of the antioxidant enzymes catalase and superoxide dismutase; in addition to DNA damage revealed by the micronucleus test and comet assay. Some articles described conflicting results between the association of malondialdehyde level and DNA damage, as well as a negative connection with antioxidant enzymes. While the activity of cholinesterase enzymes was inconsistent, it may represent limited significance in occupational practice. The human populations occupationally exposed to pesticides have an increased toxic risk, manifested by an increase in the prevalence of oxidative stress and damage. However, the association between the two biomarkers is still unclear and more studies are needed to reach definitive conclusions and implement their use in epidemiological surveillance.

**Keywords:** Oxidative stress. Genotoxicity. Pesticides. Organophosphate. Occupational exposure. Micronuclei. Comet test.



## Contenido

Resumen: .....	2
DEDICATORIA .....	13
AGRADECIMIENTOS .....	14
INTRODUCCIÓN .....	15
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	16
I. MARCO TEÓRICO.....	17
1.1 Plaguicidas .....	17
1.1.1 Exposición a plaguicidas .....	17
1.1.2 Tipos de plaguicidas .....	18
1.1.2.1 Organofosforados.....	19
1.1.2.2 Carbamatos.....	21
1.2 Sistema Antioxidante y Estrés Oxidativo.....	23
1.2.1 Niveles de acción del sistema antioxidante .....	23
1.2.2 Formación de Radicales Libres .....	25
1.2.3 Efectos en la Salud por el Estrés Oxidativo .....	26
1.2.4 Exposición a Plaguicidas y Estrés Oxidativo .....	28
1.2.5 Asociación entre Estrés Oxidativo y Daño al ADN.....	29
1.3 Potencial Genotóxico.....	30
1.3.1 Biomarcadores de genotoxicidad .....	31
II. MATERIALES Y MÉTODOS .....	34
2.1 Diseño y tipo de investigación .....	34
2.2 Recolección de datos .....	34
III. RESULTADOS Y DISCUSIONES .....	36
3.1 Alteraciones en el sistema antioxidante .....	36
3.2 Alteraciones en los biomarcadores de genotoxicidad .....	37
3.3 Asociación de estrés oxidativo y daño al ADN.....	39
3.4 Análisis de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa como biomarcadores de exposición .....	40
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	42
5.1. Conclusiones .....	42
5.2 Recomendaciones.....	43
ANEXOS.....	58



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química general de los organofosforados .....	19
<b>Figura 2.</b> Mecanismo de toxicidad de los organofosforados.....	20
<b>Figura 3.</b> Estructura química general de los carbamatos.....	22
<b>Figura 4.</b> Estrés oxidativo y deterioro del sistema de defensa antioxidante.....	27
<b>Figura 5.</b> Prueba de micronúcleo en células binucleadas .....	31



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Formas de exposición ocupacional y no ocupacional a plaguicidas .....	17
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad.....	18
<b>Tabla 3.</b> Severidad de la intoxicación por OP según el método de laboratorio de Mitchell.....	21
<b>Tabla 4.</b> Clasificación del sistema antioxidante según su capacidad antioxidante.....	23
<b>Tabla 5.</b> Clasificación del daño al ADN .....	30
<b>Tabla 6.</b> Anormalidades nucleares observadas dentro del ensayo de micronúcleo.....	32
<b>Tabla 7.</b> Principales alteraciones del sistema antioxidante y productos de lipoperoxidación de individuos expuestos a plaguicidas.....	36
<b>Tabla 8.</b> Resultados obtenidos en la prueba de micronúcleos y ensayo cometa en individuos expuestos a plaguicidas.....	38
<b>Tabla 9.</b> Asociación de biomarcadores de estrés oxidativo y daño genotóxico.....	39
<b>Tabla 10.</b> Resultados en la actividad de enzimas colinesterasa en adultos ocupacionalmente expuestos.....	41



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Operacionalización de las variables.....	58
<b>Anexo 2.</b> Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron enzimas antioxidantes y productos de lipoperoxidación.....	59
<b>Anexo 3.</b> Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron biomarcadores de genotoxicidad .....	61
<b>Anexo 4.</b> Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron enzimas antioxidantes, productos de lipoperoxidación y biomarcadores de genotoxicidad...	63



## ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

**OP:** Organofosforados

**EPA:** Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

**AChE:** Acetilcolinesterasa

**BChE:** Butirilcolinesterasa

**SOD:** Superóxido dismutasa

**CAT:** Catalasa

**GPx:** Glutación peroxidasa

**GR:** Glutación reductasa

**GST:** Glutación S-transferasas

**GSH:** Glutación reducido

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno

**RNS:** Especies reactivas de nitrógeno

**$\cdot\text{O}_2$ :** Anión superóxido

**$\cdot\text{OH}$ :** Radical hidroxilo

**ONOO<sup>-</sup>:** Radical peroxinitrato

**ONOOCO<sub>2</sub><sup>-</sup>:** Radical nitrosoperoxicarbonato

**L:** Ácido graso

**$\cdot\text{L}$ :** Ácido graso-radical libre.

**$\cdot\text{LOO}$ :** Radicales libres de peróxido

**MDA:** Malondialdehído

**4-HNE:** Trance- 4-hidroxinonenal

**MN:** Micronúcleo;

**CBMN:** Técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis

**EC:** Ensayo cometa





Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio  
Institucional

---

Diana Carolina Betancourt Castillo, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "**Asociación de estrés oxidativo y daño genotóxico en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Revisión bibliográfica**", de conformidad con el ART. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de octubre del 2021

Diana Carolina Betancourt Castillo

CI: 1105532418



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Diana Carolina Betancourt Castillo, en calidad de autor/a del trabajo de titulación **“Asociación de estrés oxidativo y daño genotóxico en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Revisión bibliográfica”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 26 de octubre del 2021

Diana Carolina Betancourt Castillo

CI: 1105532418



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio  
Institucional

---

Karla Fabiola Paguay Fernández, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“Asociación de estrés oxidativo y daño genotóxico en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Revisión bibliográfica”**, de conformidad con el ART. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de octubre del 2021

Karla Fabiola Paguay Fernández

CI: 094059157-1



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Karla Fabiola Paguay Fernández, en calidad de autor/a del trabajo de titulación **“Asociación de estrés oxidativo y daño genotóxico en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas. Revisión bibliográfica”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 26 de octubre del 2021

Karla Fabiola Paguay Fernández

CI: 094059157-1



## DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado principalmente a mis padres, por ser los pilares en mi vida, su motivación constante me hizo crecer como persona; a mis hermanos quienes, a pesar de las adversidades siempre estuvieron aconsejándome y dándome aliento.

A mis docentes, la Dra. Ruth Rosas y la Bqf. Maritza Ochoa, que contribuyeron con sus conocimientos, esfuerzo y paciencia durante el desarrollo del trabajo.

A mis compañeros y amigos, que estuvieron presentes y me ayudaron a superar cada ciclo universitario y hacer de la vida universitaria una gran experiencia.

**Diana Betancourt**

A mi querida hermana Magaly, por estar siempre a mi lado apoyándome durante toda la carrera universitaria, sobre todo en los días más difíciles siendo paciente y confiar en mí en cada paso.

A mis padres por haberme enseñado a luchar por mis sueños y siempre brindarme su confianza y apoyo incondicional.

A todos mis maestros, en especial a la Bqf. Maritza Ochoa y a la Dra. Ruth Rosas por su tiempo, paciencia y colaboración.

**Karla Paguay**



## AGRADECIMIENTOS

En este largo camino para cumplir una de las metas más importantes de nuestras vidas como lo es la culminación de nuestros estudios profesionales, hacemos presente nuestro eterno agradecimiento a todos aquellos que estuvieron presentes durante nuestra formación académica.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a Dios por sus bendiciones, por brindarnos salud, paciencia y conocimiento para cumplir esta meta.

A nuestras familias, principalmente a nuestros padres y hermanos por su comprensión y apoyo incondicional en cada etapa de la carrera, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A todos los docentes de la Facultad de Ciencias Químicas, por compartir sus conocimientos y calidez humana; de manera especial queremos agradecer a la Dra. Ruth Rosas, Bqf. Maritza Ochoa y a la Dra. Johana Ortiz, quienes decidieron apoyarnos con el desarrollo del presente trabajo, gracias a su esfuerzo y dedicación incondicional fue posible la elaboración de esta tesis.

Además, queremos extender nuestro agradecimiento a nuestros compañeros, hermanos de carrera, que hicieron de esta etapa una gran experiencia llena de aprendizaje y grandes momentos.

**Diana y Karla**



## INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas constituyen una categoría heterogénea de productos químicos diseñados para controlar plagas que afectan a los cultivos y vectores de enfermedades. El uso y la variedad de plaguicidas a nivel mundial se ha incrementado dramáticamente a la par con el aumento de la población. La FAO indica que, en los últimos 35 años el uso de los plaguicidas ha aumentado en un 4-5,4 % en algunas regiones (Costa et al., 2015; Marrero et al., 2017). Sin embargo, la exposición a plaguicidas representa un serio problema de salud, puesto que la población está inevitablemente expuesta, ya sea directamente en el entorno laboral o indirectamente a través del consumo de alimentos y el ambiente (Demerdash, 2011).

Las exposiciones ocupacionales se deben a mezclas complejas de productos que pueden presentar diversas interacciones e influir en la capacidad tóxica, esto ocurre durante la fabricación, transporte, almacenamiento y aplicación del producto (Mamane et al., 2015; Benedetti et al., 2013). El problema se hace más evidente ante la creciente evidencia epidemiológica y experimental que asocia la exposición a plaguicidas y la toxicidad humana, siendo los mecanismos más comunes: la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, desregulación inmunológica y alteración endocrina que se manifiestan con una mayor incidencia de cáncer, enfermedades crónicas y degenerativas, trastornos reproductivos y malformaciones congénitas (Cepeda et al., 2020; Mostafalou & Abdollahi, 2016).

Los plaguicidas, además de sus efectos agudos conocidos, son xenobióticos capaces de actuar como pro-oxidantes generando estrés oxidativo al aumentar la producción de radicales libres, estos se acumulan en las células y pueden causar daño al ADN (Cepeda et al., 2020; Costa et al., 2015; Simoniello et al., 2010). Dentro de los plaguicidas con estas propiedades se encuentran los organofosforados y carbamatos, mismos que son ampliamente utilizados (Demerdash, 2011; Salazar et al., 2020).

Las pruebas de control y vigilancia ocupacionales investigan la exposición de los trabajadores a una variedad de productos químicos para determinar si estas exposiciones implican un mayor riesgo de efectos adversos para la salud, utilizando biomarcadores de exposición y de efecto como herramientas fundamentales. Dentro de los biomarcadores de efecto se



encuentran los de genotoxicidad que permiten establecer la interacción del xenobiótico con el material genético e indicar precozmente posibles daños en el ADN (Cepeda et al., 2020; Pinilla et al., 2014; Simoniello et al., 2010).

## **OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **Objetivo General**

- Establecer la asociación entre los niveles de enzimas antioxidantes y la frecuencia de marcadores de genotoxicidad en adultos ocupacionalmente expuestos a plaguicidas.

### **Objetivos Específicos**

- Describir las alteraciones del sistema antioxidante y daño al ADN como efecto de exposiciones crónicas de plaguicidas.
- Asociar el desequilibrio antioxidante como factor incidente en el daño al ADN.
- Identificar biomarcadores que definen un estado pre-patogénico en adultos expuestos a plaguicidas.





## I. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Plaguicidas

El término plaguicida hace referencia a una serie de sustancias o mezclas que se emplean para matar, prevenir o controlar el crecimiento de plagas como insectos, roedores, plantas no deseadas o ciertos tipos de animales que dañan los cultivos (OMS, 2004; Marrero et al., 2017). Los plaguicidas son utilizados ampliamente en diferentes campos, principalmente en la agricultura para mejorar la calidad y la cantidad de los alimentos, a nivel doméstico para eliminar insectos y a nivel de la salud pública, para el control de vectores transmisores de enfermedades (Fernández et al., 2010; Vásquez et al., 2016).

#### 1.1.1 Exposición a plaguicidas

La exposición a plaguicidas puede ser ocupacional o no ocupacional; en la primera los trabajadores están expuestos a plaguicidas en sus lugares de trabajo, al aplicar los productos a los cultivos y espacios residenciales, o en el proceso de elaboración del producto. Mientras que la exposición no ocupacional se debe principalmente a la contaminación del ambiente, el agua y los alimentos con residuos de plaguicidas (Bolognesi et al., 2011).

**Tabla 1.** Formas de exposición ocupacional y no ocupacional a plaguicidas

Exposición ocupacional	Exposición no ocupacional/ Ambiental
-Trabajadores agrícolas -Trabajadores de la industria agroquímica -Exterminadores de plagas y vectores -Trabajadores de invernaderos y floricultores, etc.	-Exposición residencial: uso doméstico, vivienda cerca de cultivos -Consumo de alimentos y agua contaminados -Pulverización aérea

Fuente: Elaboración propia con base en datos de Aiassa et al., (2012). Bolognesi et al., (2011). Grosicka, (2011).

El uso prolongado de plaguicidas tiene efectos perjudiciales en los seres humanos, que pueden ser clasificados como cancerígenos, neurotóxicos y teratogénicos. Además, Marrero et al., (2017) indican considerar que las preparaciones de plaguicidas contienen sustancias aditivas como disolventes orgánicos, surfactantes y agentes emulsionantes, que actúan como potenciadores de la penetración dérmica.



La OMS establece una clasificación en base a la toxicidad en seres humanos, esta es determinada mediante la dosis letal oral 50 en ratas (DL50), la cual se define como la cantidad de una sustancia que, al ser administrada a animales de experimentación, mata al 50% de esa población (OMS, 2010; Fernández et al., 2010). A nivel internacional los envases y empaques de plaguicidas llevan una banda de color que identifique la categoría toxicológica del contenido (OMS, 2010) (*Tabla 2*).

**Tabla 2.** Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad

Clasificación	Peligro	DL50 (mg /Kg)		Color de la etiqueta
		Oral	Dermal	
Clase 1A: Extremadamente peligrosos	Muy tóxico	< 5	< 50	Roja
Clase 1B: Altamente peligrosos	Tóxico	5 a 50	50 a 200	
Clase 2: Moderadamente peligrosos	Nocivo	> 50 a 2000	> 200 a 2000	Amarilla
Clase 3: Ligeramente peligrosos	Cuidado	>2000 a 5000	>2000 a 5000	Azul
Clase U: Poco probable que presenten peligro	Precaución	> a 5000	> a 5000	Verde

Fuente: Elaboración propia con base en datos de OMS, (2010). Díaz y Betancourt, (2018).

### 1.1.2 Tipos de plaguicidas

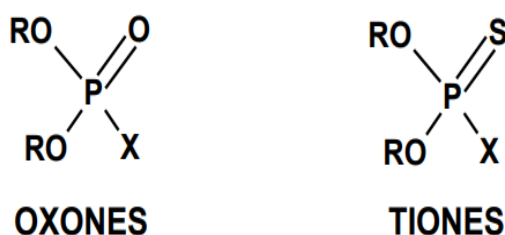
El mercado mundial de plaguicidas está principalmente comprendido por el uso y distribución de compuestos organofosforados y carbamatos.

#### 1.1.2.1 Organofosforados

Los organofosforados (OP) inicialmente fueron utilizados como armas químicas durante la Segunda Guerra Mundial, para luego ser empleados en el control de plagas en cultivos agrícolas, ganaderos, uso doméstico y otros fines comerciales; comprenden alrededor del 40% de todos los plaguicidas utilizados en el mundo. Sin embargo, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) prohibió el uso de algunos productos debido al alto grado de toxicidad y daño ambiental (Jaga & Dharmani, 2003; Kaushal et al., 2021).

Los OP son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados, generalmente poseen dos sustituyentes alquilo junto con un grupo saliente suplementario que es más vulnerable a la hidrólisis (*Figura 1*). La estructura química influye en el grado de toxicidad, los sustituyentes son menos tóxicos al mostrar baja toxicidad hacia la inhibición de acetilcolinesterasa (AChE) (Kaushal et al., 2021); presentan una toxicidad variable debido a sus propiedades liposolubles y volátiles que facilitan su absorción (Fernández et al., 2010).

**Figura 1.** Estructura química general de los organofosforados

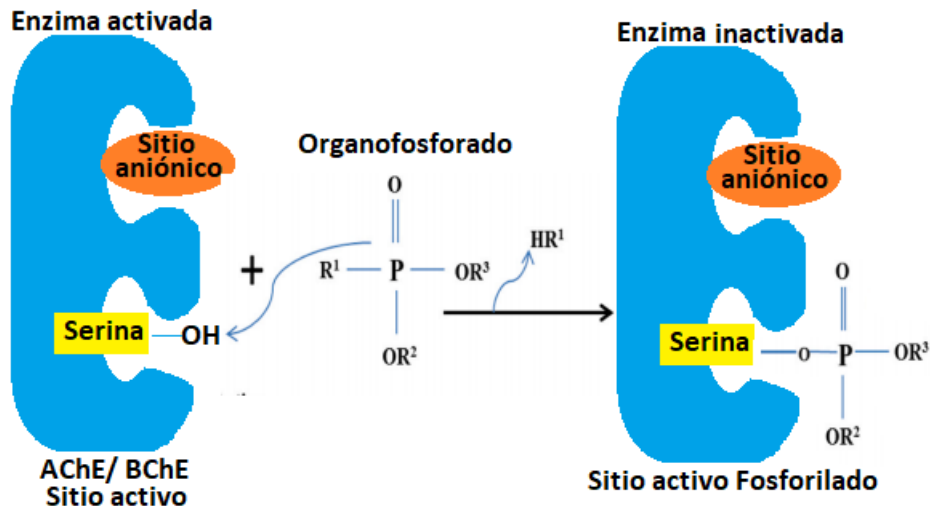


Fuente: Adaptado de Díaz y Betancourt, (2018).

- **Metabolismo.** Los OP son metabolizados por una serie de enzimas estererasas, enzimas microsomales y transferasas hepáticas. Los compuestos tioorganofosfatos son metabolizados por desulfuración oxidativa, el azufre es sustituido por oxígeno dando la forma de oxón (altamente tóxico). Otra reacción importante es la hidrólisis a compuestos dialquil fosfato, como un proceso clave para disminuir la toxicidad; estos compuestos se excretan en forma libre o unido a ácido glucurónico y sulfatos (Koureas et al., 2012; Fernández et al., 2010; King & Aaron, 2015).
- **Mecanismo de acción.** Los OP actúan inhibiendo la AChE, una enzima importante y crítica para la inducción del impulso nervioso producido por la acetilcolina, regula o termina la transmisión de la señal del neurotransmisor al degradarlo en acetato y colina (Cortés et al., 2017; Fernández et al., 2010; Kaushal et al., 2021). La inhibición irreversible de la AChE resulta de la fosforilación del grupo hidroxilo de la serina, lo cual evita su acción biológica y conlleva a la acumulación de acetilcolina, desencadenando la sobre estimulación del órgano efector: músculo esquelético, o

sistema nervioso central y ganglios autónomos, según su actividad sobre los receptores muscarínicos y nicotínicos, respectivamente (Naravaneni & Jamil, 2007; Orias, 2020).

**Figura 2.** Mecanismo de toxicidad de los organofosforados



Fuente: Adaptado de Kaushal et al., (2021).

Los OP afectan tanto la actividad de AChE eritrocitaria como la butirilcolinesterasa (BChE) a nivel del suero. La BChE se inhibe más rápidamente y los niveles se restauran a la normalidad en un periodo de 60 días; mientras la actividad de AChE se deprime más lentamente y tarda varias semanas o meses para restaurar su actividad, por lo cual se emplea para evaluar la exposición crónica (Cortés et al., 2017; Jaga & Dharmani, 2003; King & Aaron, 2015; Vásquez, 2020).

La restauración de la actividad de AChE ocurre por biosíntesis de nueva enzima o por la desfosforilación espontánea y lenta de la enzima con atropina y oximas, como tratamiento en intoxicación aguda. Además, existen pruebas que los OP inducen estrés oxidativo a través de la generación de radicales libres, que conducen a peroxidación lipídica y daño del ADN (De Silva et al., 2006; Cortés et al., 2017). Fernández et al., (2010) mencionan que mediante el método de Mitchell se puede estimar la severidad de la intoxicación por OP con la actividad de la AChE (Tabla 3).

**Tabla 3.** Severidad de la intoxicación por OP según el método de Mitchell

Actividad de la enzima	Severidad de la intoxicación
75%	Normal
50% - 75%	Leve
25% – 50%	Moderada
Menor al 25%	Grave

Fuente: Elaboración propia con base en datos de Fernández et al., (2010).

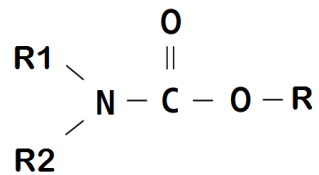
- **Efectos Toxicológicos.** La exposición a niveles altos de OP causan una intoxicación aguda, generando una crisis colinérgica, seguido de un síndrome intermedio que consiste en parálisis muscular del cuello, extremidades proximales y respiratorias de 24 a 96 horas, y uno posterior, la polineuropatía distal de inicio 2-3 semanas después del envenenamiento (De Silva et al., 2006; Fernández et al., 2010).

La exposición a dosis bajas por periodos prolongados desarrolla desde síntomas leves a enfermedades crónicas. Dentro de los primeros se encuentran: náuseas, dolor de cabeza, mareo, visión borrosa, dolor abdominal, vómitos y opresión en el pecho (Jaga & Dharmani, 2003). La toxicidad crónica está relacionada con la tasa de regeneración de AChE y la velocidad de hidrólisis o eliminación de los metabolitos del cuerpo (De Silva et al., 2006), que conlleva a efectos reproductivos, abortos espontáneos y muerte fetal. Además, se ha informado que las exposiciones de plaguicidas aumentan el riesgo de cánceres específicos de lugar como el linfoma no Hodgkin y recientemente, trastornos neurodegenerativos como el Parkinson y Alzheimer (Bolognesi et al., 2011).

#### **1.1.2.2 Carbamatos**

Los carbamatos son ésteres N-sustituídos del ácido carbámico y de los ácidos tiocarbámicos y ditio carbámicos; se utilizan como insecticidas, herbicidas y fungicidas, tanto en la agricultura como en el hogar y en el control de vectores (Lozano, 2015). Son generalmente poco persistentes en el ambiente y no se acumulan en el organismo, han reemplazado en parte a los organoclorados (CENAPRECE, 2015).

**Figura 3.** Estructura química general de los carbamatos



Fuente: Ferrer, (2003).

- **Metabolismo.** Su biotransformación tiene lugar a través de distintas reacciones de degradación en el hígado: N-desmetilación, O-desalquilación, sulfoxidación, siendo la hidroxilación alifática de las cadenas alquilo la ruta predominante. Algunas de estas reacciones fracasan en separar la unión éster, dando lugar a inhibidores de las colinesterasas a veces más potentes que el producto original. Además, los ditiocarbamatos empleados como fungicidas tienen como metabolito común el disulfuro de carbono y sus subproductos, los cuales se relacionan con la intolerancia al alcohol (Avivar et al., 2003; CENAPRECE, 2015; Ferrer, 2003).
- **Mecanismo de acción.** Los carbamatos causan carbamilación reversible de la AChE, lo que permite la acumulación de acetilcolina en el espacio sináptico. La combinación carbamilo-acetilcolinesterasa se disocia más rápidamente que el complejo fosforilo-acetilcolinesterasa producido por los OP debido a que su enlace es electrovalente en lugar de covalente, por lo tanto, la intoxicación por carbamatos es limitada (CENAPRECE, 2015; Ferrer, 2003).
- **Efectos Toxicológicos.** Los síntomas y signos de la intoxicación por carbamatos son semejantes a los expuestos en los OP, siendo la principal diferencia la brevedad de la intoxicación. Entre las afectaciones más comunes están la dermatitis bullosa o síntomas digestivos inespecíficos; los efectos de carbamatos fungicidas se asocian a una ingesta alcohólica concomitante provocando náuseas y vómitos con dolor abdominal y temblor fino de manos y lengua (Ferrer, 2003).



## 1.2 Sistema Antioxidante y Estrés Oxidativo

El sistema antioxidante actúa como defensa endógena contra los radicales libres, para ello funciona de manera regulada y controlada, manteniendo un delicado equilibrio entre los niveles de Radical libre y antioxidantes. Sin embargo, este equilibrio puede alterarse en condiciones patológicas o como respuesta a varios tóxicos que favorecen la generación de estrés oxidativo y puede conducir a múltiples enfermedades (Bhardwaj et al., 2018; Gutiérrez et al., 2014). Un radical libre es un átomo o molécula con uno o más electrones no apareados en el último orbital, que atacan moléculas cercanas para obtener otro electrón y así ganar estabilidad química, esto conduce a una cascada de reacciones que dañan la estructura y función celular (Sánchez & Méndez, 2013).

La capacidad antioxidante del organismo está comprendida por un sistema enzimático y un sistema no enzimático, cada uno tiene una actividad y concentración determinada que funcionan sinérgicamente para contrarrestar el estrés oxidativo (Lukaszewicz, 2010; Sabah & Kinabalu, 2017) (*Tabla 4*).

**Tabla 4.** Clasificación del sistema antioxidante según su capacidad antioxidante

<b>Sistema antioxidante enzimático</b>	<b>Sistema antioxidante no enzimático</b>
-Superóxido dismutasa (SOD) -Catalasa (CAT) -Glutación peroxidasa (GPx) -Glutación reductasa (GR) -Glutación S-transferasas (GST)	-Glutación reducido (GSH) -Vitaminas: vitamina C, vitamina E y betacaroteno.

Fuente: Elaboración propia con base en datos de Sabah y Kinabalu, (2017).

### 1.2.1 Niveles de acción del sistema antioxidante

Las moléculas antioxidantes actúan a diferentes niveles, ya sea como preventivos o captadores de radicales y reparación de daños inducidos, por ello Ighodaro y Akinloye, (2017) sugiere clasificarlos en cuatro grupos:



### 1.2.1.1 Antioxidantes de Primera Línea

Suprimen o previenen la formación de radicales libres a través de la neutralización de estos o moléculas con el potencial de convertirse en uno. Las enzimas clave son: SOD, CAT y GPx, estas dismutan el radical superóxido ( $\cdot\text{O}_2$ ) y descomponen los hidroperóxidos en moléculas inocuas. También participan la transferrina y ceruloplasmina, al secuestrar el hierro y el cobre, respectivamente, impiden la formación de radicales libres (Ighodaro & Akinloye, 2017; Bhardwaj et al., 2018).

- Superóxido dismutasa, es una enzima endógena de desintoxicación y es el antioxidante más poderoso, cataliza la dismutación de dos moléculas de  $\cdot\text{O}_2$  en peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular con el fin de reducir el daño celular. La SOD es una metaloenzima, que requiere un cofactor metálico para ejercer su actividad, se clasifican en tres formas: SOD citoplasmático de cobre/ zinc (Cu/ ZnSOD), SOD de manganeso mitocondrial (MnSOD) y una forma extracelular (ECSOD) (Bhardwaj et al., 2018; Londoño, 2011).
- Catalasa, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno molecular, completando así el proceso de desintoxicación de la SOD. Se encuentra principalmente en los peroxisomas, pero está ausente en las mitocondrias (Ighodaro & Akinloye, 2017; Londoño, 2011).
- Glutatión peroxidasa, enzima intracelular que descompone el peróxido de hidrógeno y peróxidos lipídicos a sus correspondientes alcoholes principalmente en las mitocondrias y algunas veces en el citosol. Su actividad depende del selenio como cofactor, por esta razón, se considera una selenocisteína peroxidasa (Ighodaro & Akinloye, 2017).
- El glutatión es un antioxidante que tiene actividad reductora en el grupo tiol del residuo de cisteína, elimina los radicales libres de forma directa o reduce peróxidos como cofactor de la GPx, ciclando entre su forma reducida (GSH) y una forma oxidada, dimerizada (GSSG), a través de la GR empleando NADPH como sustrato (Devine et al., 2012; Bhardwaj et al., 2018).





### **1.2.1.2 Antioxidantes de Segunda Línea**

Son antioxidantes depuradores, neutralizan o eliminan radicales libres donando electrones y así, inhiben el inicio o propagación de otras moléculas. En el proceso se convierten en radicales libres menos dañinos y fácilmente neutralizables por otros antioxidantes de este grupo: ácido ascórbico, ácido úrico, glutatión, alfa tocoferol (vitamina E) y el ubiquinol (Ighodaro & Akinloye, 2017).

### **1.2.1.3 Antioxidantes de Tercera Línea**

Son enzimas que reparan el daño causado a las biomoléculas y membrana celular. Además, reconocen, descomponen y eliminan aquellas moléculas oxidadas o dañadas, para evitar su acumulación y efecto tóxico como las enzimas proteolíticas, polimerasas, glicosilasas y nucleasas (Ighodaro & Akinloye, 2017; Dizdaroglu et al., 2015).

### **1.2.1.4 Antioxidantes de Cuarta Línea**

Utilizan señales químicas para prevenir la formación y propagación de radicales libres, es decir, la formación de un radical libre induce la formación y transporte de un antioxidante apropiado al sitio correcto (Ighodaro & Akinloye, 2017).

## **1.2.2 Formación de Radicales Libres**

El proceso de toxicidad inducido por el estrés oxidativo proviene de la generación de radicales de oxígeno, los cuales generan otras especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS). Otros compuestos como el peróxido de hidrógeno, triclorometano y ácido hipocloroso no son considerados radicales libres, pero tienen alta tendencia a generarlos (Ighodaro & Akinloye, 2017).

Las ROS son los radicales libres de mayor preocupación, la molécula de oxígeno es muy susceptible a la formación de radicales libres debido a que tiene dos electrones no apareados en su capa exterior (Gutiérrez et al., 2014). Las ROS se originan tanto de fuentes endógenas como exógenas:

- La producción endógena resulta del metabolismo aeróbico de la cadena respiratoria mitocondrial para la producción de energía, el O<sub>2</sub> es reducido a agua tras aceptar



cuatro electrones por el complejo citocromo-oxidasa; cerca del 2% del  $O_2$  es reducido de forma incompleta al aceptar únicamente un electrón, dando origen al  $\cdot O_2$  (Sánchez & Méndez, 2013).

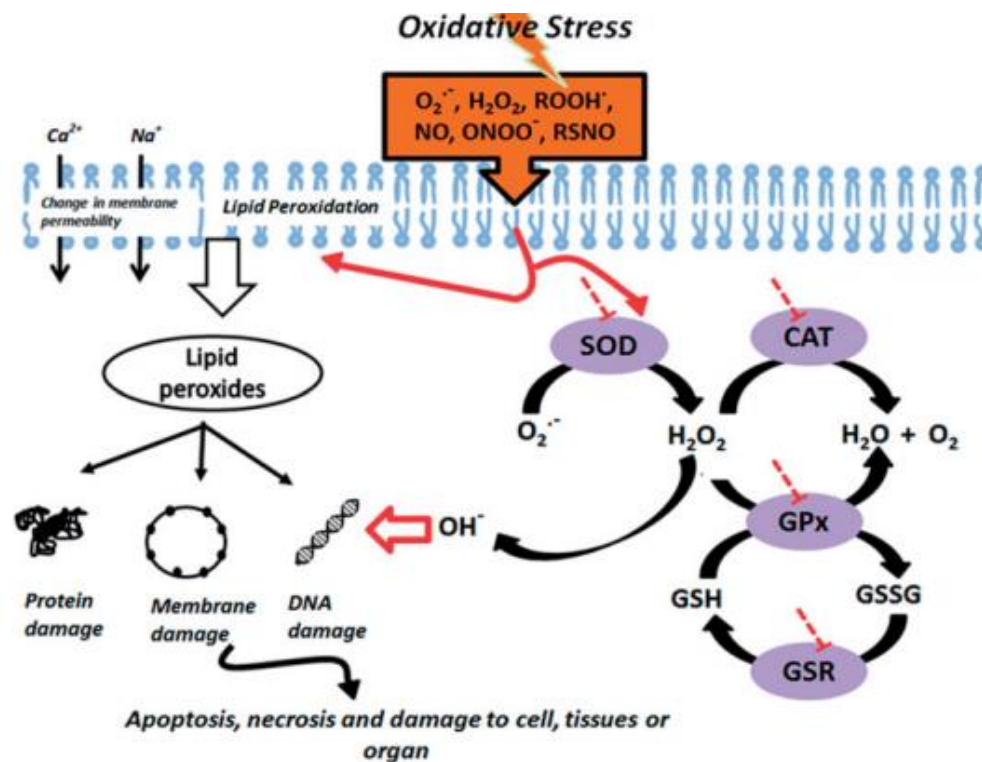
- Los factores exógenos se relacionan con el consumo de oxígeno, los cationes metálicos, la luz visible, la amina oxidasa que pueden aumentar la cantidad de ROS (Bhardwaj et al., 2018).

El  $\cdot O_2$  puede producir directamente el radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), o indirectamente a partir del peróxido de hidrógeno por acción de la SOD y la reacción de Fenton, que utiliza un catalizador de iones metálicos (cobre y hierro). Es el radical libre más peligroso y el principal culpable de la toxicidad celular y rotura del ADN; tanto el  $\cdot O_2$  como el  $\cdot OH$  promueven la peroxidación lipídica de las membranas, acción que compromete la integridad estructural y funcional de la célula al alterar la permeabilidad, la funcionalidad de los receptores y enzimas unidas a la membrana (Bhardwaj et al., 2018).

El óxido nítrico se produce a partir de arginina en presencia de enzima óxido nítrico sintasa 2 y actúa como un agente extintor al reaccionar con el  $\cdot O_2$ , pero genera un oxidante más potente, el peroxinitrato ( $ONOO^-$ ), este puede causar peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas, nitración de proteínas e inactivación de enzimas; induce la fragmentación del ADN que activa poli ADP-ribosa polimerasa que agota la concentración celular de Nicotinamida-Adenina Dinucleótido ( $NAD^+$ ), aumento de la disfunción mitocondrial y la necrosis. También puede reaccionar con dióxido de carbono para generar nitrosoperoxicarbonato ( $ONOOCO_2^-$ ) que se desintegra fácilmente en radical carbonato y radical dióxido de nitrógeno y provocar daño celular (Bhardwaj et al., 2018; Ighodaro & Akinloye, 2017).

### **1.2.3 Efectos en la Salud por el Estrés Oxidativo**

El estrés oxidativo influye en la fisiología normal de un individuo, los radicales libres actúan como mediadores y afectan negativamente a varias biomoléculas causando enfermedades agudas y crónicas como cataratas, envejecimiento, cáncer, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y neurodegenerativas (Bhardwaj et al., 2018).

**Figura 4.** Estrés oxidativo y deterioro del sistema de defensa antioxidante

Fuente: Bhardwaj et al., (2018).

La peroxidación lipídica es el proceso de oxidación de ácidos grasos poliinsaturados, como los fosfolípidos, componentes básicos de las membranas biológicas. Según Grosicka, (2011), la peroxidación lipídica consta de tres fases:

- *Fase de iniciación:* el átomo de hidrógeno se desprende de la molécula de ácido graso (L) bajo la influencia de un radical libre para formar una molécula de ácido graso-radical libre ( $\cdot L$ ).
- *Fase de propagación:* los  $\cdot L$  reaccionan con el oxígeno y forman radicales libres de peróxido ( $\cdot LOO$ ) en una cascada de reacciones, al desprender átomos de hidrógeno de las sucesivas moléculas intactas de ácidos grasos.
- *Fase de terminación:* consiste en una reacción entre radicales libres y conduce a la formación de un producto que no es un radical libre, se forman dímeros de ácidos grasos o moléculas de lípidos dañadas y modificadas.



El malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (4-HNE) son los principales productos de lipoperoxidación que pueden dañar las biomoléculas, donde el 4-HNE es el más tóxico, mientras que el MDA es mutagénico para numerosas células de mamíferos y carcinógeno para ratas (Grosicka, 2011).

Los radicales libres oxidan a los aminoácidos de las proteínas (lisina, cisteína e histidina) produciendo diversas modificaciones: formación de grupos carbonilo, asociación de fragmentos proteicos por entrecruzamientos de enlaces disulfuro, rompimiento de enlaces peptídicos, pérdida de la afinidad por los metales, incremento en la hidrofobicidad, alterando la estructura, actividad y funcionalidad de las proteínas vinculadas a la actividad hormonal, enzimática y en el transporte de iones (Delgado et al., 2010; Frijhoff et al., 2015).

#### **1.2.4 Exposición a Plaguicidas y Estrés Oxidativo**

Los mecanismos asociados a la toxicidad de plaguicidas en la producción de ROS pueden deberse a:

- Actividad de “ciclo redox”: aceptan fácilmente un electrón para formar radicales libres y luego los transfieren al oxígeno para generar  $\cdot\text{O}_2$ . Las ROS pueden producirse por el metabolismo mediado por las monooxigenasas del citocromo P450, enzimas que catalizan la oxidación por adición de un átomo de oxígeno a un sustrato mediante una vía de transporte de electrones (Lukaszewicz, 2010; Vidyasagar et al., 2004).
- Generación de radicales libres por una alteración en la homeostasis del cuerpo que resulta en estrés oxidativo, si no se mantiene el requerimiento de antioxidantes (Vidyasagar et al., 2004).

Se considera que el principal mecanismo de toxicidad de OP y carbamatos es la inhibición de la AChE en la exposición aguda, mientras que en la exposición subcrónica o crónica puede ser el estrés oxidativo; la exposición a OP induce hiperglucemia que conduce a un aumento de glicación no enzimática mediante la unión de glucosa simple o subproductos a grupos amino de proteínas y formación de productos finales de glicación avanzada (Lukaszewicz, 2010; King & Aaron, 2015).



Algunos autores consideran que la inhibición de la colinesterasa induce una hiperactividad colinérgica y glutamatérgica. El aumento de glutamato activa los receptores de N-metil-D-aspartato que estimulan la síntesis de NO, al igual que el aumento en la concentración  $Ca^{2+}$ , iniciando la acumulación de ROS (Pearson & Patel, 2016; Vanova et al., 2018),

### **1.2.5 Asociación entre Estrés Oxidativo y Daño al ADN**

La toxicidad de los plaguicidas está relacionada con la inducción del estrés oxidativo, este estado prolongado, es perjudicial para la célula porque puede producir cambios permanentes en la estructura del ADN debido principalmente al radical  $\cdot OH$  que conduce al daño de las bases nitrogenadas, residuos de azúcar o roturas de cadenas de ADN (Grosicka, 2011).

La oxidación de timidina por el radical  $\cdot OH$  genera isómeros de peróxido de timidina en la posición 5 o 6 del anillo; estos productos no generan lesiones premutagénicas potentes, no obstante, la 5,6-dihidroxi-5,6-dihidrotimidina distorsiona la molécula de ADN. El 5-hidroxiuracilo, formado por la oxidación del grupo metilo de la timina, influye en la interacción del ADN con muchos factores de transcripción, que pueden alterar la expresión génica (Grosicka, 2011; Mañon et al., 2016).

La guanina reacciona fácilmente con el radical  $\cdot OH$  dando como resultado la 8-hidroxiguanina, efecto que es considerado el daño mutagénico más común que induce una mutación de transversión donde el par de bases guanina-citosina cambia a timina-adenina o de adenina-timina a citosina-citosina (Mañon et al., 2016; Dizdaroglu, et al., 2015). El radical hidroxilo también puede reaccionar con la desoxirribosa en el ADN, provocando una liberación de las bases nitrogenadas unidas al azúcar y con ello, produce rupturas simples o dobles en las cadenas de ADN que causan mutaciones, reordenamientos cromosómicos, activación o inactivación de genes (Delgado et al., 2010).

Los cambios permanentes en el genoma debido al estrés oxidativo, es la primera etapa característica del proceso de mutagénesis, carcinogénesis y envejecimiento celular. Se han identificado más de 100 productos de oxidación del ADN en células cancerosas. El daño al ADN puede provocar la inducción o la detención del proceso de transcripción, errores durante la replicación e inestabilidad del genoma (Grosicka, 2011).



### 1.3 Potencial Genotóxico

El potencial genotóxico es uno de los principales factores de riesgo de efectos a largo plazo, debido a cambios y alteraciones en el número y estructura de los cromosomas, por lo cual, el monitoreo genotoxicológico es una herramienta útil para estimar el riesgo genético de la exposición a plaguicidas (Bernardia et al., 2015; Bolognesi, 2011).

Algunos plaguicidas son agentes genotóxicos, es decir, que tienen la capacidad de interactuar con el ADN, produciendo alteraciones estructurales o funcionales a nivel celular (Aiassa et al., 2012). Antes de su comercialización pasan por varias pruebas de genotoxicidad y carcinogenicidad para conocer el riesgo potencial en la salud humana. Sin embargo, existe cierto grado de incertidumbre ya que las condiciones experimentales no son semejantes a la exposición ocupacional, así estudios epidemiológicos como el de (Bull et al., 2006) reportan efectos negativos asociados con la ausencia de medidas de protección, el tiempo y la dosis de exposición, además de efectos acumulativos.

El daño al ADN se puede clasificar en tres categorías: daños pre-mutagénicos, aductos de ADN y mutaciones génicas. Los daños pre-mutagénicos pueden repararse antes de la división celular, mientras que los otros efectos son permanentes y se transmiten a las células hijas (Mostafalou & Abdollahi, 2013) (*Tabla 5*).

**Tabla 5.** Clasificación del daño al ADN

Daños pre-mutagénicos	Roturas de cadenas de ADN
Aductos de ADN	Síntesis de ADN no programada
Mutaciones génicas de tipo:	Inserción
	Sustitución o eliminación de pares de bases
	Alteraciones cromosómicas: -Aneuploidía: pérdida o ganancia de cromosomas completos -Roturas de cromátides -Reordenamientos cromosómicos.

Fuente: Adaptado de Mostafalou y Abdollahi, (2013).

### 1.3.1 Biomarcadores de genotoxicidad

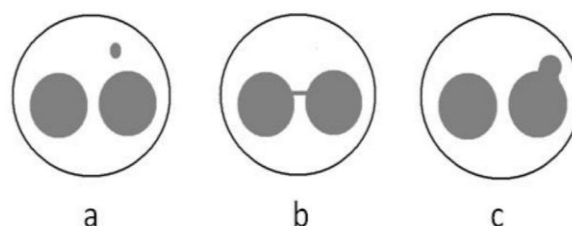
Los biomarcadores son los cambios bioquímicos, fisiológicos o morfológicos medibles en ser vivo y se interpretan como reflejo de la exposición a un xenobiótico (Martínez & Gómez, 2007). Se pueden clasificar en tres tipos: de exposición, de efecto y de susceptibilidad, ya sea para evaluar la presencia de una sustancia exógena o su metabolito, revelar alteraciones bioquímicas o indicar la capacidad heredada o adquirida de responder a dicha exposición, respectivamente (Rey et al., 2020).

El monitoreo genotoxicológico en humanos es una herramienta útil para estimar el riesgo genético de una exposición a un compuesto o mezclas complejas de productos químicos y constituye un sistema de advertencia temprana para enfermedades genéticas y/o cáncer. Los principales biomarcadores con alta sensibilidad para detectar el daño al ADN son la prueba micronúcleos (MN) y el ensayo cometa (EC) (Gómez et al., 2013).

#### 1.3.1.1 Micronúcleos

Biomarcador que evalúa la exposición ocupacional a mutágenos y constituyen un marcador de estados tempranos de cáncer. Durante la división celular el material genético se replica y divide equitativamente dando lugar a dos células hijas idénticas. Sin embargo, errores durante la replicación y roturas cromosómicas por agentes externos provocan la pérdida cromosómica y un reparto inequitativo del ADN (Lobo & Bolaños, 2014; Martínez & Gómez, 2007). Los cromosomas rezagados se pierden durante la anafase por la ausencia de centrómeros y al no ser incluidos en los núcleos hijos, se rodean de membrana nuclear y aparecen en el citoplasma como cuerpos extranucleares (Bernardia et al., 2015; Mateuca et al., 2011).

**Figura 5.** Prueba de micronúcleo en células binucleadas



Nota. a) Micronúcleos. b) Puentes de cromatina. c) Yemas nucleares.

Fuente: Zúñiga et al., (2012)



Los MN también se originan por fallas en el ciclo celular, genes que controlan la formación del huso mitótico, cinetocoro u otras partes del aparato mitótico. Los MN pueden convertirse en un ensayo estándar, donde la técnica de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis (CBMN) ex vivo/ in vitro se ha sometido a un extenso procedimiento de validación (Internacional HUman MicroNucleus (HUMN)). El ensayo de MN puede aplicarse en la interfase de cualquier población de células en proliferación (Bolognesi et al., 2011; Mateuca et al., 2011).

**Tabla 6.** Anormalidades nucleares observadas dentro del ensayo de micronúcleo

Yemas nucleares	Proviene de la eliminación de ADN amplificado que es resultado del intento de la célula por reparar el daño al ADN
Células binucleadas	Causadas por fallas en la citocinesis
Muerte celular	Cromatina condensada
	Células con cariorrexis: Núcleo en desintegración
	Picnosis: Núcleo disminuido de tamaño
	Cariolisis: Disolución nuclear
Puentes de cromatina	Daño clastogénico originado por cromosomas dicéntricos cuyos centrómeros fueron empujados a polos opuestos de la célula durante la anafase.

*Fuente:* Gómez et al., (2013). Zúñiga et al., (2012).

Rey et al., (2020) menciona que los MN deben cumplir con las siguientes características:

1. La célula debe contener un núcleo principal y uno o más MN
2. Ser redondos u ovalados
3. Tener cuerpos de Feulgen positivos
4. Tener la misma textura e intensidad de tinción que el núcleo principal
5. Tamaño: 1/3 a 1/6 del tamaño del núcleo principal
6. No estar conectados al núcleo

La técnica de MN en la mucosa bucal tiene elevada importancia para el biomonitoreo genético, permite observar efectos genotóxicos entre 7-21 días después de la exposición





(periodo de replicación), con lo cual es posible implementar medidas para disminuir o suprimir la exposición al agente deletéreo cuando aún es reversible (Bernardi et al., 2015).

La técnica de CBMN en vivo/ in vitro los linfocitos humanos se cultivan en presencia de fitohemaglutinina para estimular la mitosis. Después se agrega citocalasina B, un inhibidor de la polimerización de actina para bloquear la citocinesis, permite la distinción entre células binucleadas (células que se han dividido una vez en cultivo) y mononucleadas (células sin división). Se puede observar los puentes nucleoplásmicos, yemas nucleares y el índice de división nuclear (Mateuca et al., 2011; Gómez et al., 2013).

### **1.3.1.2 Ensayo cometa**

El ensayo cometa es un biomarcador rápido y sensible para medir y analizar rupturas en el ADN. Cuantifica el daño al ADN de células que son inmersas en agarosa, lisadas con detergente y NaCl 2,5 M para eliminar las membranas, citoplasma y proteínas nucleares, dejando el ADN en gran parte superenrollado en forma de nucleoides, que al ser sometido a una electroforesis en pH alcalino se trazan bucles de ADN que contienen roturas y, por lo tanto, con superenrollamiento relajado se dirige hacia el ánodo, formando la apariencia de un cola de cometa que se observa al microscopio mediante la tinción con un colorante fluorescente de unión al ADN (Collins & Gaivão, 2007).

La capacidad de migración del ADN depende de la cantidad de rompimientos producidos, cada célula lesionada tiene la apariencia de un cometa (cabeza y una cola brillante y fluorescente) y las células sin daño aparecen con núcleos intactos, su utilidad aumenta al incubar al ADN nucleoide con una endonucleasa específica de la lesión, esto aumenta el número de roturas y la intensidad de la cola (Martínez & Gómez, 2007; Gómez et al., 2013). Los niveles de daño se comparan con el rango observado en las células de control que fueron tratadas con dosis subletales de daño en el ADN (Muñoz, 2009).



## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 Diseño y tipo de investigación

Se trata de una investigación documental a través de una revisión bibliográfica, usando una metodología cualitativa, con carácter exploratorio en el área de Toxicología Ocupacional.

### 2.2 Recolección de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos de investigación original, utilizando las palabras clave: “estrés oxidativo” “genotoxicidad” y “pesticidas/plaguicidas” “organofosforado” “exposición ocupacional” “micronúcleos” “ensayo cometa”, obteniéndose un total de 579 artículos, recuperados en su mayoría en la base de datos PubMed (467), seguido de Science Direct (102) y el buscador Google académico (10), según la relevancia del título y el año de publicación.

La selección de los artículos se realizó en dos fases: la primera consistió en una lectura rápida del artículo completo, con el fin de verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión.** Artículos de casos y controles en español e inglés, la determinación de la frecuencia de MN y/o EC como biomarcadores de genotoxicidad; la determinación de alguno de los biomarcadores de estrés oxidativo: enzimas antioxidantes SOD, CAT, GR y GPx, y MDA como producto de lipoperoxidación. La población de estudio de los artículos debe tener edades entre 18 y 60 años; una exposición mínima a plaguicidas de un año.
- **Criterios de exclusión.** Se excluyeron los artículos de evaluación de genotoxicidad y estrés oxidativo in vitro/ in vivo en animales, aquellos que no reportan biomarcadores de genotoxicidad y/o estrés oxidativo según las variables seleccionadas (*Anexo 1. Operacionalización de variables*) u otros agentes de exposición; una exposición indirecta de plaguicidas como: la alimentación o lugar de residencia cerca de los cultivos; también se excluirán los estudios en niños. Artículos que hayan empleado una población de estudio menor a 15 individuos tanto grupo expuesto como en el grupo control, una metodología poco clara, resultados y conclusiones no justificados.



De acuerdo a los criterios anteriores, se excluyeron 485 artículos, 45 artículos duplicados y 7 revisiones sistemáticas; y solamente 56 artículos resultantes se descargaron y almacenaron en una carpeta de google drive (Ejemplo: 01\_Salazar\_2020\_Estrés oxidativo y micronúcleos). La segunda fase consistió en la lectura completa del artículo, pero de forma más crítica y analítica, con el fin de validar el diseño del estudio, la metodología empleada y la coherencia y claridad de los resultados y conclusiones, de esta manera se eliminaron 16 artículos por la ausencia de la metodología, muestra de estudio pequeña, otros biomarcadores y población expuesta indirectamente. Se obtuvieron un total de 40 artículos: 6 de asociación de biomarcadores de estrés oxidativo y daño al DNA, 14 artículos que mencionan biomarcadores de estrés oxidativo y 20 artículos que mencionan biomarcadores de daño al DNA. A partir de la página de scimago (<https://www.scimagojr.com/>) se pudo confirmar que el 75% de artículos estaban dentro de los primeros cuartiles (Q1: 27,5%; Q2: 47,5 %; Q3: 15% y Q4: 2,5%) (Anexo 2, 3 y 4).

Los artículos se clasificaron en tres grupos utilizando diferentes hojas de Microsoft Excel: estrés oxidativo y daño ADN, estrés oxidativo y finalmente, daño al ADN; se registró el título, año, resumen, cita bibliográfica, país, tamaño de la muestra (grupo control y grupo expuesto), edad, ocupación, tiempo de exposición, plaguicidas utilizados, y marcadores de exposición (acetilcolinesterasas), marcadores de genotoxicidad (MN y EC) y estrés oxidativo (SOD, CAT, GPx, GR y MDA) con una previa conversión del valor numérico a un valor cualitativo (Elevado/Disminuido).



### III. RESULTADOS Y DISCUSIONES

#### 3.1 Alteraciones en el sistema antioxidante

En los artículos revisados se reporta una alteración de las enzimas antioxidantes con una actividad aumentada como disminuida, que conlleva a un aumento de productos de lipoperoxidación (Tabla 7). El biomarcador más utilizado para evaluar el estrés oxidativo fue malondialdehído, seguido de catalasa y superóxido dismutasa.

**Tabla 7.** Principales alteraciones del sistema antioxidante y productos de lipoperoxidación de individuos expuestos a plaguicidas.

Biomarcador	N° de artículos	Resultado	Fuente
SOD	3	Elevada	(Sharma et al., 2018; Wafa et al., 2013; Ogut et al., 2011).
	3	Disminuida	(Kori et al., 2019; Madani et al., 2015; Mbah et al.,2020)
	1	Disminuida*	(Olatunbosun et al., 2014);
CAT	3	Elevada	(Wafa et al., 2013; Sharma et al., 2013; Ogut et al., 2011)
	1	Elevada*	(Jalilian et al., 2018)
	5	Disminuida	(Kori et al., 2019; Olatunbosun et al., 2014; Madani et al., 2015; Murussi et al., 2014; Mbah et al.,2020).
GPx	1	Disminuida*	(Olatunbosun et al., 2014)
	2	Elevada	(Sharma et al., 2013; Ogut et al., 2011).
MDA	11	Elevada	(Sharma et al., 2013; Kori et al., 2019; Wafa et al., 2013; Ogut et al., 2011; Olatunbosun et al., 2014; Ledda et al., 2021; Salazar et al., 2020; Madani et al., 2015; Ortega et al., 2016; Jalilian et al., 2018; Payán et al., 2012; Mbah et al.,2020).
	1	Elevada*	(Lozano et al., 2018).
	1	Disminuida	(Murussi et al., 2014).

Nota. (\*) No significativo.

Los productos de lipoperoxidación fueron analizados como biomarcador en casi la totalidad de los artículos revisados. Este biomarcador revela que el sistema antioxidante no es capaz de mantener el equilibrio oxidativo en personas ocupacionalmente expuestas, pues once



artículos reportaron un aumento significativo y únicamente un artículo reporta un valor disminuido, indicando un control antioxidante eficaz; así también Bernieri et al., (2019) menciona un mayor aumento de MDA en ratas ante la exposición de una mezcla de herbicidas en comparación a uno solo, recalcando de esta manera, que en la exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas, hay mayor riesgo de estrés oxidativo.

La actividad de SOD y CAT se presenta aumentada en tres artículos respectivamente, se asocia a una sobreproducción de antioxidantes, como mecanismo compensador que trata de reducir el exceso de radicales libres a niveles fisiológicos (Bhardwaj et al., 2018), no obstante, con el pasar de los años, dicha respuesta puede ser neutralizada provocando la pérdida de su actividad, así tres artículos reportan una disminución significativa para SOD y cinco artículos para CAT, el daño enzimático puede resultar por una mayor susceptibilidad a largo plazo (*Anexos 2, 3 y 4*), donde los radicales libres pueden alterar los grupos funcionales de las enzimas. La inhibición de la actividad de la SOD, causa una acumulación de radicales superóxido que conjuntamente con un nivel de CAT y GPx reducido, conduciría a un mayor número de radicales hidroxilo por la reacción de Fenton, MDA y proteínas carbonílicas (Ighodaro & Akinloye, 2017; Ahmadi et al., 2018).

### **3.2 Alteraciones en los biomarcadores de genotoxicidad**

La Tabla 8 describe los resultados de los biomarcadores de genotoxicidad analizados en esta revisión bibliográfica. Se ha reportado un aumento significativo en el daño al ADN en todos los estudios que realizaron el ensayo cometa, tanto en células bucales como en linfocitos de sangre periférica; de forma semejante nueve de diez artículos reportaron un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos. A pesar que las poblaciones estudiadas fueron de diferentes regiones del mundo, es claro que los efectos genotóxicos se presentan sin distinción de raza y ubicación geográfica, lo cual destaca la importancia de generar protocolos de medidas de bioseguridad para la población ocupacionalmente expuesta, principalmente agricultores de zonas rurales y pulverizadores de plaguicidas.



**Tabla 8.** Resultados obtenidos en la prueba de micronúcleos y ensayo cometa en individuos expuestos a plaguicidas

Biomarcador/ Muestra	N° de artículos	Resultado	Autor
EC/ Células bucales	2	Elevado	(How et al., 2013; Carbajal et al., 2015)
EC/ Linfocitos	14	Elevado	(Benedetti et al., 2013; Butinof et al., 2018; Marcelino et al., 2019; Khayat et al., 2013; Aiassa et al., 2019; Dutta y Bahadur, 2019; Singh et al. 2011; Sapbamrer et al., 2019; Ramos et al., 2021; Benedetti et al., 2017; Kasiotis et al. 2012; Bernieri et al., 2019; Dhananjayan et al., 2019; Cayir et al., 2019)
MN/ Linfocitos	3	Elevado	(Coskun et al., 2011; Butinof et al., 2018; Aiassa et al., 2019)
MN/ Células bucales	6	Elevado	(De Oliveira et al., 2019; Benedetti et al., 2017; Marcelino et al., 2019; Matheus et al., 2017; Khayat et al., 2013; Hutter et al., 2018)
	1	Elevado*	(Benedetti et al., 2013).

Nota. (\*) No significativo.

Varios estudios confirman que la exposición ocupacional a plaguicidas conduce al daño al ADN, como el metaanálisis realizado por Silva et al., (2020) donde reportó que el EC y MN del grupo ocupacionalmente expuesto exhibía un mayor daño que el grupo control. De forma similar Rey et al., (2020) en su revisión sistemática, encontró que diecisiete de veinte artículos tenían una relación positiva entre la mayor frecuencia de MN y la exposición ocupacional, ante estos resultados consistentes es evidente que los plaguicidas actúan como genotoxinas que afectan el material genético.

En otros estudios realizados por Bolognesi et al. (2011) y Silva et al., (2020) se observó el uso de compuestos con capacidad genotóxica como metamidofos, monocrotofos, glifosato y endosulfán. Los OP pueden actuar como agentes alquilantes, el grupo fosforilo y alquilo son altamente electrofílicas y pueden formar enlaces covalentes con el ADN; la alquilación de oxígeno se asocia con efectos mutagénicos y oncogénicos, mientras que la alquilación de nitrógeno causa citotoxicidad (Qiao et al. 2003; Vindas et al. 2004).



### 3.3 Asociación de estrés oxidativo y daño al ADN

La literatura evaluada describe que la población ocupacionalmente expuesta, presenta una alteración tanto en el sistema antioxidante como en la estructura del ADN, sin embargo, son pocos los artículos que evalúan o describen la correlación entre ambas variables como Ahmadi et al., (2018) y Gaikwad et al., (2015) (Tabla 9). En general, se observó daño en el ADN con una mayor o menor actividad de las enzimas antioxidantes, según los niveles de MDA, el cuerpo no alcanza el equilibrio oxidativo para controlar el daño celular, que vuelve aún más susceptible al ADN.

**Tabla 9.** Asociación de biomarcadores de estrés oxidativo y daño genotóxico

Fuente	Prueba de micronúcleo					Ensayo Cometa				
	SOD	CAT	GPx	MDA	GR	SOD	CAT	GPx	MDA	GR
(Xotlanihua et al., 2018).	Negativa (-/+*)	Negativa (-/+*)	Positiva (-/+*)		Negativa (-/+*)					
(Simonillo et al., 2010)							Negativa (-/+)		Negativa (+/+)	
(Zepeda et al., 2017)						(-*/+)	(-*/+)	(-*/+)	Positiva (-/+)	(+*/+)
(Ahmadi et al., 2018)						(+/*)	(+/*)	(-/*)	(+/*)	(-/*)
(Gaikwad et al., 2015)				(+/*)						
(Hilgert et al., 2018)		(+/*)		Positiva (+/*)			(+/*)		(+/*)	

Nota. Biomarcador de estrés oxidativo /Biomarcador de genotoxicidad: (+) aumentado; (-) disminuido; (\*) No significativo

Correlación: Positiva (existe correlación entre ambos biomarcadores); Negativa (no existe correlación).

Hilgert et al., (2018) indica una asociación positiva entre el aumento de MDA y la frecuencia de MN, este resultado puede deberse a dos mecanismos, efecto directo del MDA que presenta propiedades mutagénicas y carcinógenas (Grosicka 2011) y, el exceso del radical hidroxilo puede oxidar las bases nitrogenadas y residuos de azúcar provocando la rotura en



las cadenas del ADN (Delgado et al., 2010). No obstante, Simoniello et al., (2010) reporta una asociación negativa entre MDA y EC; mientras que Zepeda et al., (2017) describe una asociación positiva cuando el nivel de MDA está disminuido, por ende, no se pudo realizar una asociación objetiva ante resultados contradictorios.

Por otro lado, Xotlanhua et al., (2018) encontró una asociación positiva entre la GPx con un aumento no significativo de MN, a diferencia de SOD, CAT y GR que no se asociaron al daño del ADN a pesar que todos estos biomarcadores estaban disminuidos; de forma semejante Simoniello et al., (2010) no encontró asociación entre la disminución de CAT y EC. La interpretación de estos resultados indica que la correlación entre enzimas antioxidantes y daño al ADN es inconsistente, pues para que exista valores aumentados de MDA requiere de una alteración del sistema antioxidante, por ello se requiere más estudios para aclarar dicha asociación.

### **3.4 Análisis de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa como biomarcadores de exposición**

Al revisar la literatura, se encontraron resultados contradictorios en la actividad de las enzimas colinesterasas (*Tabla 10*), si bien catorce de veinte y seis artículos mencionan una disminución de BChE y AChE, dos estudios presentan un aumento y siete un aumento no significativo. Cuyo aumento probablemente se debe a que el cuerpo en estas situaciones genera una sobreproducción de las enzimas colinesterasas para mantener un equilibrio ante exposiciones crónicas a plaguicidas (Dalmolin et al., 2019).

La utilidad de las colinesterasas se pone en duda debido a que diez artículos no encontraron correlación estadística con la exposición, a pesar que la inhibición de la colinesterasa en sangre es una medida bioquímica de elección por la OMS para evaluar de riesgo de OP y carbamatos (Ahmadi et al., 2018; Dalmolin et al., 2019). Según Benedetti et al., (2017) y De Oliveira et al., (2019) la falta de asociación se debe a una baja relación dosis-respuesta que representa un significado limitado y resultados contradictorios en la exposición crónica.





Además, De Silva et al., (2006) indica que los signos y síntomas aparecen incluso en niveles normales de AChE y dejan en evidencia otros mecanismos de toxicidad.

**Tabla 10.** Resultados en la actividad de enzimas colinesterasa en adultos ocupacionalmente expuestos

Biomarcador	N° de artículos	Resultado	Fuente
<b>AChE +/- BChE*</b>	<b>2</b>	Elevada	(De Oliveira et al., 2019; Dutta & Bahadur, 2019)
	<b>7</b>	Elevada*	(Zepeda et al., 2017; Ortega et al., 2016; Payán et al., 2012; Benedetti et al., 2013; Butinof et al., 2018; Aiassa et al., 2019; Godoy et al., 2019)
	<b>14</b>	Disminuida	(Simoniello et al., 2010; Sharma et al., 2013; Ahmadi et al., 2018; Kori et al., 2019; Wafa et al., 2013; Olatunbosun et al., 2014; Mbah et al., 2020; Lozano et al., 2018; Murussi et al., 2014; Matheus et al., 2017; Singh et al., 2011; Dhananjayan et al., 2019; Bianco et al., 2017; Hilgert et al., 2018 )
	<b>3</b>	Disminuida*	(Ogut et al., 2011; Benedetti et al., 2017; Bernieri et al., 2019).

Nota. (\*) No significativo

La asociación entre las enzimas antioxidantes y el daño al ADN no se puede establecer debido a que la literatura existente no aporta la base estadística que vincule a ambas variables, para esclarecer dichos resultados es necesario investigaciones futuras que validen estos biomarcadores como indicadores de daño en la vigilancia epidemiológica.



## V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

Las poblaciones expuestas ocupacionalmente a plaguicidas constituyen uno de los grupos humanos de mayor riesgo tóxico, que se manifiesta con un aumento en la prevalencia de estrés oxidativo y daño al ADN. Sin embargo, la asociación entre enzimas antioxidantes y el daño del ADN medido por biomarcadores de genotoxicidad aún es poco clara, pese a la identificación de posibles mecanismos de interacción, por lo que es necesario un mayor número de estudios que evalúen y correlacionen ambos biomarcadores para emitir conclusiones definitivas.

Según la revisión de literatura realizada, los adultos expuestos a plaguicidas presentan niveles alterados de las enzimas antioxidantes con actividades aumentadas y disminuidas, que conllevan a un aumento del MDA, considerado como un biomarcador ideal para evaluar el daño oxidativo.

Por otro lado, la mayoría de los estudios revisados refieren que existe un aumento en el daño del ADN, evaluado principalmente por la prueba de micronúcleos y el ensayo cometa. Dichos biomarcadores de efecto son necesarios para prevenir la aparición de enfermedades crónicas vinculadas al estrés oxidativo y daño al ADN en trabajadores expuestos a plaguicidas.



## 5.2 Recomendaciones

Dado el amplio uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos en diferentes actividades agrícolas e industriales en el país y a la ausencia de información referidos al tema, se recomienda realizar investigaciones en este campo relacionadas con los efectos toxicológicos por exposición crónica referentes a la inducción de estrés oxidativo y su asociación con el daño al ADN, considerando factores personales y laborales como la edad, tiempo de exposición, tipo de actividad realizada durante el trabajo con plaguicidas, el hábito de fumar y consumo de alcohol etílico, entre otros.

Las instituciones relacionadas con el manejo, control y vigilancia del uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos deben disponer de programas de capacitación a la población expuesta referente a protocolos de seguridad, manejo y desecho de plaguicidas que colaboren a reducir el impacto de estos productos químicos en la salud y el medio ambiente.



## REFERENCIAS

- Avivar, C., Fernández, A., Delgado, M., Gómez, C., Guillén, J., Hernández, A., Laynez, F., Marín, P., Parrón, T., Pla, A., Serrano, J. & Yélamos, F. (2003). *Manual para el sanitario-Vigilancia epidemiológica. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas*. <https://www.ugr.es/~ajerez/publicaciones/3.pdf>
- Ahmadi, N., Mandegary, A., Jamshidzadeh, A., Mohammadi, M., Mohammadi, M., Salari, E. & Pourgholi, L. (2018). Hematological Abnormality, Oxidative Stress, and Genotoxicity Induction in the Greenhouse Pesticide Sprayers; Investigating the Role of NQO1 Gene Polymorphism. *Toxics*, 6(1), 13. doi:10.3390/toxics6010013
- Aiassa, D., Mañas, F., Bosch, B., Gentile, N., Bernardi, N. & Gorla, N. (2012). Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas. *Acta Biológica Colombiana*, 17(3), 485-509. <https://www.redalyc.org/pdf/3190/319028029003.pdf>
- Aiassa, D., Mañas, F., Gentile, N., Bosch, B., Salinero, M. & Gorla, N. (2019). Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. *Environmental Science and Pollution Research*. doi:10.1007/s11356-019-05344-2
- Benedetti, D., Nunes, E., Sarmiento, M., Porto, C., Santos, C., Dias, J. & Da Silva, J. (2013). Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 752(1-2), 28–33. doi:10.1016/j.mrgentox.2013.01.001
- Benedetti, D., Lopes Alderete, B., de Souza, C. T., Ferraz Dias, J., Niekraszewicz, L., Cappetta, M., Martínez, W. & Da Silva, J. (2017). DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides. *Mutagenesis*, 33(1), 87–95. doi:10.1093/mutage/gex035
- Bernardia, N., Gentile, N., Mañas, F., Méndez, Á., Gorla, N. & Aiassa, D. (2015). Assessment of the level of damage to the genetic material of children exposed to pesticides in the province of Córdoba. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 113(2). pp. 126-132. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.eng.126>



- Bernieri, T., Moraes, M., Ardenghi, P. & Basso da Silva, L. (2019). Assessment of DNA damage and cholinesterase activity in soybean farmers in southern Brazil: High versus low pesticide exposure. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 1–6. doi:10.1080/03601234.2019.1704608
- Bhardwaj, J., Mittal, M., Saraf, P. & Kumari, P. (2018). Estrés oxidativo inducido por pesticidas e infertilidad femenina: una revisión. *Revisiones de toxinas*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/15569543.2018.1474926>
- Bhardwaj K., Sharma R., Abraham J. & Sharma P. (2020). *Pyrethroids: A Natural Product for Crop Protection*. In: Singh J., Yadav A. (eds) *Natural Bioactive Products in Sustainable Agriculture*. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3024-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3024-1_8)
- Bianco, G., Suarez, E., Cazon, L., de la Puente, T., Ahrendts, M. & De Luca, J. (2017). Prevalence of chromosomal aberrations in Argentinean agricultural workers. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(26), 21146–21152. doi: 10.1007/s11356-017-9664-3
- Bolognesi, C., Creus, A., Ostrosky, P. & Marcos, R. (2011). Exposición a micronúcleos y pesticidas. *Mutagénesis*, 26(1). 19-26. doi: 10.1093 / mutage / geq070
- Bull, S., Fletcher, K., Boobis, A. & Battershill, JM (2006). Evidencia de genotoxicidad de plaguicidas en aplicadores de plaguicidas: una revisión. *Mutagénesis*, 21(2), 93-103. doi: 10.1093 / mutage / gel011 <https://sci-hub.se/10.1093/mutage/gel011>
- Burns, C. & Pastoor, T. (2018). Epidemiología de los piretroides: una revisión basada en la calidad. *Revisiones críticas en toxicología*, 48(4), 297–311. doi: 10.1080 / 10408444.2017.1423463
- Butinof, M., Fernández, R., Lerda, D., Lantieri, M., Filippi, I. & Díaz, M. (2018). Biomonitoring en exposición a plaguicidas y su aporte en vigilancia epidemiológica en agroaplicadores en Córdoba, Argentina. *Gaceta Sanitaria*. doi: 10.1016/j.gaceta.2017.12.002



- Cayir, A., Coskun, M., Coskun, M. & Cobanoglu, H. (2019). Comet Assay for Assessment of DNA Damage in Greenhouse Workers Exposed to Pesticides. *Biomarkers*, 1–22. doi: 10.1080/1354750x.2019.1610498
- CENAPRECE. (2015). *Guía operativa para la prevención de intoxicación por insecticidas carbamatos y organofosforados y monitoreo de niveles de colinesterasa en personal operativo de vectores*. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/55007/GuiaPrevencionManejoIntoxicacion.pdf>
- Cepeda, S., Forero, M., Cárdenas, D., Martínez, M. & Rondón., M. (2020). Chromosomal Instability in Farmers Exposed to Pesticides: High Prevalence of Clonal and Non-Clonal Chromosomal Alterations. *Risk Management and Healthcare Policy*, 13, 97–110. doi: 10.2147 / RMHP.S230953
- Collins, A. & Gaivão, I. (2007). DNA base excision repair as a biomarker in molecular epidemiology studies. *Molecular Aspects of Medicine*, 28(3-4), 307–322. doi: 10.1016/j.mam.2007.05.005
- Cortés, B., Franco, Á. & López, J. (2017). Valores de colinesterasa plasmática y eritrocitaria utilizando con ácido 6-6'-ditiopicotínico (DTNA) como indicador. *Revista Colombiana de Química*, 46(1), 13-19. <https://doi.org/10.15446/REV.COLOMB.QUIM.V46N1.62849>
- Coskun, M., Coskun, M., Cayir, A. & Ozdemir, O. (2011). Frequencies of micronuclei (MNi), nucleoplasmic bridges (NPBs), and nuclear buds (NBUDs) in farmers exposed to pesticides in Çanakkale, Turkey. *Environment International*, 37(1), 93–96. doi: 10.1016/j.envint.2010.08.002
- Costa, C., Gangemi, S., Giambò, F., Rapisarda, V., Caccamo, D. & Fenga, C. (2015). Oxidative stress biomarkers and paraoxonase 1 polymorphism frequency in farmers occupationally exposed to pesticides. *Molecular Medicine Reports*, 12(4), 6353–6357. doi: 10.3892/mmr.2015.4196



- Dalmolin, S., Dreon, D., Thiesen, F. & Dallegrave, E. (2019). Biomarkers of occupational exposure to pesticides: Systematic review of insecticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 75, 103304. doi:10.1016/j.etap.2019.103304
- Delgado, L., Betanzos, G. & Sumaya, M. (2010). Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. *Investigación y Ciencia*, 18(50), 10-15. <https://www.redalyc.org/pdf/674/67415744003.pdf>
- Demerdash, F. (2011). Peroxidación lipídica, estrés oxidativo y acetilcolinesterasa en cerebro de rata expuesto a insecticidas organofosforados y piretroides. *Toxicología alimentaria y química*, 49(6), 1346-1352. doi: 10.1016 / j.fct.2011.03.018
- Devine, P., Perreault, S. & Luderer, U. (2012). Roles of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Ovarian Toxicity. *Biology of Reproduction*, 86(2). doi: 10.1095/biolreprod.111.095224
- De Oliveira, A., de Souza, M., Benedettia, D., Scotti, A., Piazza, L., Garcia, A., Ferraz, L., Bouffleur, L., Duarte, A., Bauerc, D., Amaral, L., Bassi, C., de Melo, E., da Silvae, F. & da Silva, J. (2019). Investigation of pesticide exposure by genotoxicological, biochemical, genetic polymorphic and in silico analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 179, 135–142. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.023
- De Silva, H., Samarawickrema, N. & Wickremasinghe, A. (2006). Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure?. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(9), 803–806. doi:10.1016/j.trstmh.2006.05.001
- Dhananjayan, V., Ravichandran, B., Panjakumar, K., Kalaiselvi, K., Kausic, R., Mala, A., Avinash, G., Shridhar, K., Manju, A. & Rajesh W. (2019). Assessment of genotoxicity and cholinesterase activity among women workers occupationally exposed to pesticides in tea garden. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.002



- Díaz, O. & Betancourt, C. (2018). Los pesticidas; clasificación, necesidad de un manejo integrado y alternativas para reducir su consumo indebido: una revisión. *Revista Científica Agroecosistemas*, 6(2), 14-30. <http://aes.ucf.edu.cu/index.php/aes/index>
- Dizdaroglu, M., Coskun, E. & Jaruga, P. (2015). Medición del daño del ADN inducido oxidativamente y su reparación, mediante técnicas de espectrometría de masas. *Free Radical Research*, 49(5), 525–548. doi: 10.3109 / 10715762.2015.1014814
- Dutta, S. & Bahadur, M. (2019). Comet assay genotoxicity evaluation of occupationally exposed tea-garden workers in northern West Bengal, India. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. doi: 10.1016/j.mrgentox.2019.06.005
- Ferrer, A. (2003). Pesticide poisoning. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272003000200009>
- Fernández, D., Mancipe, L. & Fernández, D. (2010). Intoxicación por Organofosforados. *Revista de la Facultad de Medicina*, 18(1): 84-92. <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1295/1032>
- Frijhoff, J., Winyard, P., Zarkovic, N., Davies, S., Stocker, R., Cheng D., Knight, A., Taylor, E., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, G., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H., Grune, T., Schmidt, H. & Ghezzi, P. (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 23(14), 1144–1170. doi: 10.1089/ars.2015.6317.
- Gaikwad, A., Karunamoorthy, P., Kondhalkar, S., Ambikapathy, M. & Beerappa, R. (2015). Assessment of hematological, biochemical effects and genotoxicity among pesticide sprayers in grape garden. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 10(1). doi:10.1186/s12995-015-0049-6
- Giannuzzi, L. (2018). *Toxicología general y aplicada*. Buenos aires. Argentina. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/71533>





- Gómez, S., Martínez, C., Carbajal, Y., Martínez, A., Calderón, M., Villalobos, R. & Waliszewski, S. (2013). Riesgo genotóxico por la exposición ocupacional a plaguicidas en América Latina. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 29, 159-180. <https://www.redalyc.org/pdf/370/37028958009.pdf>
- Grosicka, E. (2011). Biological consequences of oxidative stress induced by pesticides. *Postepy Hig Med Dosw*, 65: 357-366. doi: 10.5604/17322693.948816
- Gutiérrez, J., Mondragón, P., García, L., Hernández, S., Ramírez, S. & Núñez, N. (2014). Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. *Rev Esp Méd Quir*, 19, 446-454. <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2014/rmq144h.pdf>
- Hénault, L. (2015). *Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it*. Executive Summary and Scientific Literature Review. Prepared for Équiterre. Montreal, Canadá. 68. [https://www.equiterre.org/sites/fichiers/health\\_and\\_environmental\\_impacts\\_of\\_pyrethroid\\_insecticides\\_full\\_report\\_en.pdf](https://www.equiterre.org/sites/fichiers/health_and_environmental_impacts_of_pyrethroid_insecticides_full_report_en.pdf)
- Hilgert, C., dos Santos, C., Troina, F., Pimentel, L., Feijó, A., Silva, C., da Silva, G., Costa, R., Curi, R. & Weidner, S. (2018). Marcadores de genotoxicidad y estrés oxidativo en agricultores expuestos a plaguicidas. *Ecotoxicología y seguridad ambiental*, 148, 177–183. doi: 10.1016 / j.ecoenv.2017.10.004
- How, V., Hashim, Z., Ismail, P., Omar, D., Md Said, S. & Tamrin, S. (2013). Characterization of Risk Factors for DNA Damage Among Paddy Farm Worker Exposed to Mixtures of Organophosphates. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 70(2), 102–190. doi:10.1080/19338244.2013.823905
- Hutter, H., Khan, A., Lemmerer, K., Wallner, P., Kundi, M. & Moshhammer, H. (2018). Cytotoxic and Genotoxic Effects of Pesticide Exposure in Male Coffee Farmworkers of the Jarabacoa Region, Dominican Republic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), 1641. doi:10.3390/ijerph15081641



- Ighodaro, O. & Akinloye, O. (2017). Antioxidantes de primera línea de defensa: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX): su papel fundamental en toda la red de defensa antioxidante. *Revista de Medicina de Alejandría*. doi: 10.1016 / j.ajme.2017.09.001
- Jalilian, H., Neghab, M., Tatar, M. & Taheri, S. (2018). Respiratory and Dermal Symptoms and Raised Serum Concentrations of Biomarkers of Oxidative Stress among Pesticide Retailers. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 9(4), 194–204. doi:10.15171/ijoem.2018.1417
- Kasiotis, K, Kyriakopoulou, K., Emmanouil, C., Tsantila, N., Liesivuori, J., Souki, H., Manakis, S. & Machera, K. (2012). Monitoreo de la exposición sistémica a productos fitosanitarios y daño al ADN en trabajadores de huertos. *Cartas de toxicología*, 210(2), 182-188. doi: 10.1016 / j.toxlet.2011.10.020
- Kaushal, J., Khatri, M. & Arya, S. (2021). A treatise on Organophosphate pesticide pollution: Current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111483. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111483
- King, A. & Aaron, C. (2015). Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 33(1), 133–151. doi: 10.1016/j.emc.2014.09.010
- Khayat, C., Costa, E., Gonçalves, M., da Cruz, D., da Cruz, A., de Araújo Melo, C., Bastos, R., da Cruz, A.D. & de Melo, D. (2013). Assessment of DNA damage in Brazilian workers occupationally exposed to pesticides: a study from Central Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(10), 7334–7340. doi:10.1007/s11356-013-1747-1
- Kori, R., Hasan, W., Jain, A. & Yadav, R. (2019). Cholinesterase inhibition and its association with hematological, biochemical and oxidative stress markers in chronic pesticide exposed agriculture workers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. doi: 10.1002/jbt.22367



- Koureas, M., Tsakalof, A., Tsatsakis, A. & Hadjichristodoulou, C. (2012). Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicology Letters*, 210(2), 155-168. doi: 10.1016 / j.toxlet.2011.10.007
- Lara, G., Aparicio, J., Lauzardo, A. & Martínez, Y. (2018). Piretrinas y Piretroides. *Anuario Ciencia en la UNAH*. 16(1). <https://rcta.unah.edu.cu/index.php/ACUNAH/article/view/1023>
- Ledda, C., Cannizzaro, E., Cinà, D., Filetti, V., Vitale, E., Paravizzini, G., Di Naso, C., Iavicoli, I. & Rapisarda, V. (2021). Oxidative stress and DNA damage in agricultural workers after exposure to pesticides. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 16(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12995-020-00290-z>
- Lobo, T. & Bolaños, A. (2014). Micronúcleos: Biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. *Salud*, 18(2). <http://ve.scielo.org/pdf/s/v18n2/art05.pdf>
- Londoño, J. (2011). *Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad*. Corporación Universitaria Lasallista, 129-162. [https://www.researchgate.net/profile/David-Molina-3/publication/278667819\\_Neuropsicologia\\_y\\_funciones\\_ejecutivas/links/5581c78e08ae6cf036c16e36/Neuropsicologia-y-funciones-ejecutivas.pdf#page=129](https://www.researchgate.net/profile/David-Molina-3/publication/278667819_Neuropsicologia_y_funciones_ejecutivas/links/5581c78e08ae6cf036c16e36/Neuropsicologia-y-funciones-ejecutivas.pdf#page=129)
- Lozano, S. (2015). Determinación del nivel de colinesterasa sérica en una población ocupacionalmente expuesta a plaguicidas en el municipio Zona Bananera, Magdalena (Colombia), 2012. *Curare*. <https://doi.org/10.16925/cu.v2i1.1309>
- Lozano, D., Parrón, T., Alarcón, R., Requena, M., Gil, F., López, O., Lacasañac, M. & Hernández, A. (2018). Biomarkers of oxidative stress in blood of workers exposed to non-cholinesterase inhibiting pesticides. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 162, 121–128. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.06.074
- Lukaszewicz, A. (2010). *Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity – Short review*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98(2), 145–150. doi: 10.1016/j.pestbp.2010.07.006



- Madani, F., Hafida, M., Merzouk, S., Loukidi, B., Taouli, K. & Narce, M. (2015). Hemostatic, inflammatory, and oxidative markers in pesticide user farmers. *Biomarkers*, 21(2), 138–145. doi: 10.3109/1354750x.2015.1118545
- Mamane, A., Baldi, I., Tessier, J., Raheison, C. & Bouvier, G. (2015). Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *European Respiratory Review*, 24(136), 306–319. doi:10.1183/16000617.00006014
- Mañon, R., Garrido, G. & Núñez, A. (2016). Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 4(2). 62-83. <https://www.redalyc.org/pdf/4960/496053934003.pdf>
- Marcelino, A., Wachtel, C. & Ghisi, N. (2019). Are Our Farm Workers in Danger? Genetic Damage in Farmers Exposed to Pesticides. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3), 358. doi:10.3390/ijerph16030358
- Marrero, S., González, S., Guevara, H. & Eblen, A. (2017). Evaluación de la exposición a organofosforados y carbamatos en trabajadores de una comunidad agraria. *Comunidad y Salud*. <http://www.scielo.org.ve/pdf/cs/v15n1/art05.pdf>
- Matheus, T., Aular, Y., Bolaños, A., Fernández, Y., Barrios, E. & Hung, L. (2017). Actividad de butirilcolinesterasa y micronúcleos en trabajadores agrícolas expuestos a mezclas de plaguicidas. *Salud trab.*, 25(1), 23-36. Obtenido de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6384808>
- Martínez, C. & Gómez, S. (2007). Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*. 23(4). [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-49992007000400004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992007000400004)
- Mateuca, R., Decordier, I. & Kirsch, M. (2011). Métodos citogenéticos en biomonitoreo humano: principios y usos. *Toxicología genética*, 305–334. doi: 10.1007 / 978-1-61779-421-6\_15
- Mbah, L., Habib, R., Judith, N., Raza, S., Nepovimova, E., Kuca, K., Batool, S. & Muhammad, S. (2020). Oxidative Stress and Analysis of Selected SNPs of ACHE (rs 2571598),



- BCHE (rs 3495), CAT (rs 7943316), SIRT1 (rs 10823108), GSTP1 (rs 1695), and Gene GSTM1, GSTT1 in Chronic Organophosphates Exposed Groups from Cameroon and Pakistan. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6432. doi:10.3390/ijms21176432
- Mostafalou, S. & Abdollahi, M. (2016). Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of Toxicology*, 91(2), 549–599. doi:10.1007/s00204-016-1849-x
- Mostafalou, S. & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 268(2):157-77. DOI: 10.1016/j.taap.2013.01.025
- Muñoz, A. (2009). Evaluación del daño en el ADN en dos poblaciones colombianas de agricultores y floricultores. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*. <https://doi.org/10.31910/rudca.v12.n1.2009.637>
- Naravaneni, R. & Jamil, K. (2007). Determination of AChE levels and genotoxic effects in farmers occupationally exposed to pesticides. *Human & Experimental Toxicology*, 26(9), 723–731. doi:10.1177/0960327107083450
- Ogut, S., Gultekin, F., Nesimi Kisioglu, A. & Kucukoner, E. (2011). Oxidative stress in the blood of farm workers following intensive pesticide exposure. *Toxicology and Industrial Health*, 27(9), 820–825. doi:10.1177/0748233711399311
- Olatunbosun, A., Surajudeen, Y., Sheu, R. & Ayokulehin, K. (2014). Oxidative stress indices in Nigerian pesticide applicators and farmers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 4(3), 37. doi:10.4103/2229-516x.140730
- Organización Mundial de la Salud. (2004). *Prevención de los riesgos para la salud derivados del uso de plaguicidas en la Agricultura*. [https://www.who.int/occupational\\_health/publications/es/pwh1sp.pdf](https://www.who.int/occupational_health/publications/es/pwh1sp.pdf)
- Orias, M. (2020). Intoxicación por organofosforados. *Revista Médica Sinergia*, 5(8). <https://doi.org/10.31434/rms.v5i8.558>



- Ortega, E., Carrera, M., Delgadillo, D., Intriago, M., Lares, E. & Quintanar, M. (2016). Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa. *Revista de Toxicología*, 33(1), 39-43. <https://www.redalyc.org/pdf/919/91946517006.pdf>
- Payán, R., Garibay, G., Rangel, R., Preciado, V., Rangel, R., Muñoz, L., Beltrán, C., Mena, S., Jave, L., Fera, A. & De Celis, R. (2012). Effect of Chronic Pesticide Exposure in Farm Workers of a Mexico Community. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 67(1), 22–30. doi:10.1080/19338244.2011.564230
- Pearson J. & Patel M. (2016). The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann N Y Acad Sci.*, 1378(1), 17–24. doi: 10.1111/nyas.13115
- Pinilla, G., Manrique, E., Caballero, A., Gómez, E., Marín, L., Portilla, Á., Sierra, J., Prieto, H., Oviedo, D. & Gamboa, N. (2014). Neurotoxicología de plaguicidas prevalentes en la región Andina Colombiana. *Médicas UIS*, 27(3). <https://biblat.unam.mx/hevila/MedicasUIS/2014/vol27/no3/7.pdf>
- Qiao, D., Seidler, F., Violin, J. & Slotkin, T. (2003). Nicotine is a developmental neurotoxicant and neuroprotectant: stage-selective inhibition of DNA synthesis coincident with shielding from effects of chlorpyrifos. *Dev Brain Res. Dec.*, 147(1-2), 183-90. doi: 10.1016/s0165-3806(03)00222-0.
- Ramos, J., Pedroso, T., Godoy, F., Batista, R, de Almeida, F., Francelin, C., Ribeiro, F., Parise, M. & de Melo e Silva, D. (2021). Respuestas de biomarcadores múltiples a plaguicidas en una población agrícola del centro de Brasil. *Science of The Total Environment*, 754, 141893. doi: 10.1016 / j.scitotenv.2020.141893
- Ranjbar, A., Solhi, H., Mashayekhi, F., Susanabdi, A., Rezaiee, A. & Abdollahi, M. (2005). Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 20, 88-91.
- Rey, L., Vargas, J., Vergara, E. & Londoño, E. (2020). Efecto genotóxico de la exposición ocupacional a insecticidas organofosforados y piretroides, evaluado por la prueba



- de micronúcleos: Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus*, 6(1), 40-48.  
<https://core.ac.uk/download/pdf/322512802.pdf>
- Sabah, M. & Kinabalu, K. (2017). Pesticide Toxicity and Oxidative Stress: A Review. *Borneo Journal of Medical Sciences*, 11(1), 9-19
- Saillenfait, A., Ndiaye, D. & Sabaté, J. (2015). Piretroides: exposición y efectos sobre la salud: una actualización. *Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental*, 218 (3), 281-292. doi: 10.1016 / j.ijheh.2015.01.002
- Salazar, J., Pacheco, F., Ortiz, G., Torres, J., Romero, O., Briones, A. & Torres, E. (2020). Occupational exposure to organophosphorus and carbamates in farmers in La Cienega, Jalisco, Mexico: oxidative stress and membrane fluidity markers. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 15, 32.  
<https://doi.org/10.1186/s12995-020-00283-y>
- Sánchez, V. & Méndez, N. (2013). Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex*, 20(3): 161-168. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms133e.pdf>
- Sapbamrer, R., Hongsibsong, S., Sittitoon, N. & Amput, P. (2019). Daño al ADN y resultados neurológicos adversos entre los agricultores de ajo expuestos a plaguicidas organofosforados. *Toxicología y farmacología ambiental*, 72, 103241. doi: 10.1016 / j.etap.2019.103241
- Sharma, R., Upadhyay, G., Siddiqi, N. & Sharma, B. (2013). Alteraciones bioquímicas inducidas por pesticidas en la población ocupacional suburbana del norte de la India. *Toxicología humana y experimental*, 32(11), 1213-1227. doi: 10.1177 / 0960327112474835
- Silva, B., Marques, T., Azevedo, M. & Castilhos, N. (2020). Occupational exposure to pesticides: Genetic danger to farmworkers and manufacturing workers – A meta-analytical review. *Science of The Total Environment*, 748, 141382. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.141382



- Simoniello, M., Kleinsorge, E. & Carballo, M. (2010). Evaluación bioquímica de trabajadores rurales expuestos a pesticidas. *Medicina*, 70, 489-498.  
[https://www.medicinabuenaosaires.com/demo/revistas/vol70-10/6/v70\\_n6\\_p489\\_498.pdf](https://www.medicinabuenaosaires.com/demo/revistas/vol70-10/6/v70_n6_p489_498.pdf)
- Singh, S., Kumar, V., Thakur, S., Banerjee, B., Chandna, S., Rautela, R., Grover, S., Rawat, D., Pashaa, S., Jaind, S., Ichhpujani, R. & Rai, A. (2011). DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(2), 278–285. doi: 10.1016/j.etap.2010.11.005
- Soderlund, D., Clark, J., Sheets, L., Mullin, L., Piccirillo, V., Sargent, D., Stevens, J. & Weiner, M. (2002). Mecanismos de neurotoxicidad por piretroides: implicaciones para la evaluación del riesgo acumulativo. *Toxicología*, 171(1), 3–59. doi: 10.1016 / s0300-483x (01) 00569-8
- Vanova, N., Pejchal, J., Herman, D., Dlabkova, A. & Jun, D. (2018). Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy. *J Appl Toxicol*. 38(8), 1058–1070. doi: 10.1002/jat.3605
- Vásquez, C., León, S., González, R. & Preciado, M. (2016). Exposición laboral a plaguicidas y efectos en la salud de trabajadores florícolas del Ecuador. *Revista Salud Jalisco*, 3(3). <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2016/sj163e.pdf>
- Vásquez, M. (2020). Intoxicación por organofosforados. *Revista Médica Sinergia*. 5(8), 558. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/558>
- Vidyasagar, J., Karunakar, N., Reddy, M., Rajnarayana, K., Surender, T. & Krishna, D. (2004). Oxidative stress and antioxidant status in acute organophosphorous insecticide poisoning. *Indian J Pharmacol*, 36, 76-9. <https://www.ijp-online.com/text.asp?2004/36/2/76/6763>
- Vindas, R., Ortiz, F., Ramirez, V. & Cuenca, P. (2004) Genotoxicidad de tres plaguicidas utilizados en la actividad bananera de Costa Rica. *Rev Biol Trop*, 52, 601–609





- Vivas, L. (2017). El Manejo Integrado de Plagas (MIP). *Journal of the Selva Andina Biosphere*, 5(2), 67–69. <https://doi.org/10.36610/j.jsab.2017.050200067>
- Wafa, T., Nadia, K., Amel, N., Ikbal, C., Insaf, T., Asma, K., Abdel, M., & Mohamed, H. (2013). Oxidative stress, hematological and biochemical alterations in farmers exposed to pesticides. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 48(12), 1058–1069. doi: 10.1080/03601234.2013.824285
- Wagner, M., Richardson, J., Auinger, P., Braun, J., Lanphear, B., Epstein, J., Yolton, K. & Froehlich, T. (2015). Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environmental Health*, 14(1). doi:10.1186/s12940-015-0030-y
- World Health Organization (WHO). (2010). *WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to classification: 2009*. Alemania: International Program on Chemical Safety
- Xotlanihua, M., Guerrero, M., Herrera, J., Medina, I., Bernal, Y., Barrón, B., Sordo, M. & Rojas, A. (2018). Micronucleus frequency is correlated with antioxidant enzyme levels in workers occupationally exposed to pesticides. *Environmental Science and Pollution Research*. doi: 10.1007/s11356-018-3130-8
- Zepeda, R., Rojas, A., Benitez, A., Herrera, J., Medina, I., Barrón, B., Rojas, A., Villegas, G., Hernandez, I., Solis, M. & Bernal, Y. (2017). Oxidative stress and genetic damage among workers exposed primarily to organophosphate and pyrethroid pesticides. *Environmental Toxicology*, 32(6), 1754–1764. doi:10.1002/tox.22398
- Zúñiga, E., Arellano, E., Camarena, L., Daesslé, W., Von-Glascoe, C., Leyva, J. & Ruiz, B. (2012). Daño genético y exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas del Valle de San Quintín, Baja California. México. *Revista de salud ambiental*, 12(2). 93-101. <https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/328/280>

## ANEXOS

### Anexo 1. Operacionalización de las variables

<b>Etiqueta</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Unidades de medición</b>	<b>Procedimiento de medición</b>	<b>Operaciones matemáticas o procedimientos</b>	<b>Niveles de medición</b>
Tiempo de exposición	Tiempo en el cual los participantes iniciaron la manipulación de los pesticidas hasta el momento del estudio	Años	Reportado por los artículos	No son necesarias	NA
Muestra entre el grupo expuesto y no expuesto	Participantes pertenecientes al grupo que estuvo expuesto ocupacionalmente a plaguicidas y participantes que no estaban expuestos.	Escala	Reportado por los artículos	No son necesarias	NA
Biomarcadores de estrés oxidativo (glutación peroxidasa, glutación reductasa, superóxido dismutasa y catalasa; malondialdehído)	Actividad de las enzimas antioxidantes y productos de lipoperoxidación determinados en los grupos de estudio	Escala	Reportado por los artículos	No son necesarias	-Elevados -Disminuidos
Biomarcadores de genotoxicidad (micronúcleos, y ensayo cometa)	Frecuencia de los biomarcadores determinados en células epiteliales y linfocitos en los grupos de estudio, como indicadores de alteración/ daño al ADN.	Escala	Reportado por los artículos	No son necesarias	-Elevados -Disminuidos
Biomarcadores de exposición (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa)	Niveles de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa determinados en los grupos de estudio	Escala	Reportado por los artículos	No son necesarias	-Elevados -Disminuidos

**Anexo 2.** Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron enzimas antioxidantes y productos de lipoperoxidación.

N°	Autor	País	Grupo exp/control	T. Exposición	AChE	SOD	CAT	GPx	GR	MDA	Cuartil
1	(Sharma et al., 2013)	Norte de la India.	EX:70/ NE:70	3-8 años	Disminuida <sub>b</sub>	Elevada <sup>s</sup>	Elevada <sup>c</sup>	Elevada <sup>g</sup>	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q2
2	(Kori et al., 2019).	India	NE: 54/ EX: 51	18 años	Disminuida <sub>b</sub>	Disminuida <sub>sa</sub>	Disminuida <sub>c</sub>	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q3
3	(Wafa et al., 2013)	Mateur, Túnez	EX: 96/ NE: 45	22.58 ± 13.49 años	Disminuida <sub>bB</sub>	Elevada <sup>sa</sup>	Elevada <sup>c</sup>	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q3
4	(Ogut et al., 2011).	Isparta, Turquía	EX:96/ NE:45	8.56 ± 6.43 años	Disminuida* <sub>b</sub>	Elevada <sup>sb</sup>	Elevada <sup>c</sup>	Elevada <sup>gb</sup>	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q2
5	(Olatunbosun et al., 2014).	Suroeste de Nigeria	EX: 60 (EXd: 30; EXi: 30)/ NE: 30	>10 años 12 ± 1.7	Disminuida	Disminuida* <sub>sc</sub>	Disminuida <sub>ca</sub>	Disminuida*	NA	Elevada <sub>M</sub>	NA
6	(Ledda et al., 2021)	Ragusa, Italia	EX: 52/ NE: 52	5,1 ± 0,8 años	NA	NA	NA	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q1
7	(Salazar et al., 2020)	Jalisco, México	EX: 113/ NE: 93	35,3 años	NA	NA	NA	NA	NA	Elevada	Q1
8	(Madani et al., 2015)	Tlemcen, Argelia	EX:75 /NE: 60	5 -11 años	NA	Disminuida <sub>sd</sub>	Disminuida <sub>cb</sub>	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q2
9	(Ortega et al., 2016)	España	EX: 26/ NE: 19	9 años	Elevada* <sub>b</sub>	NA	NA	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q4
10	(Jalilian et al., 2018)	Irán	EX:70/ NE:64	>1 año	NA	NA	Elevada* <sub>c</sub>	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q3



11	(Mbah et al., 2020).	Pakistán y Camerún	Camerún: NE: 125/ EX: 200 Paquistán : NE:112/ EX 200	>1 año	Disminuida <sub>bB</sub>	Disminuida <sub>Sc</sub>	Disminuida <sub>Ca</sub>	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q1
12	(Lozano et al., 2018).	España	EX:175/ NE:91	>1 año	Disminuida <sub>bB</sub>	NA	NA	NA	NA	Elevada* <sub>M</sub>	Q1
13	(Payán et al., 2012).	Jalisco, México	EX: 25/ NE: 21	19 ± 6.2 años	Elevada* <sub>bb</sub>	NA	NA	NA	NA	Elevada <sub>M</sub>	Q2
14	(Murussi et al., 2014).	Ibirubá, Brasil	EX:15/ NE: 15	>5 años	Disminuida <sub>bB</sub>	NA	Disminuida <sub>c</sub>	NA	NA	Disminuida <sub>M</sub>	Q2

Nota. Principales fundamentos teóricos utilizados

**SOD:** <sup>S</sup> Autooxidación del pirogalol por SOD a 420 nm durante 5 min.; <sup>Sa</sup> Grado de inhibición de la reacción entre la xantina con la xantina oxidasa para generar radicales superóxido, que reaccionan con cloruro 2- (4-yodofenil) -3- (4-nitrofenol) -5-feniltetrazolio; <sup>Sb</sup> nitroblue tetrazolium (NBT-reactivo) a 560 nm a 25°C por 20 min; <sup>Sd</sup> dismutación de radicales superóxido generado por la xantina oxidasa y la hipoxantina; <sup>Sc</sup> Método colorimétrico: capacidad de SOD para inhibir la autooxidación de la epinefrina a un pH de 10,2.

**CAT:** <sup>C</sup> Protocolo estándar Aebi, et al., (1984): valoración espectrofotométrica de la disminución de la [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] a 240 nm, 25 °C; <sup>Ca</sup> Método colorimétrico-mide el acetato crómico producido a partir de la reacción del dicromato en ácido acético y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 570 nm; <sup>Cb</sup> CAT reacciona con metanol en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. El formaldehído producido se mide espectrofotométricamente con 4-amino-3-hidrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol

**GPx:** <sup>G</sup> Determinación de μmol NADPH oxidado por minuto usando hidropéroxido de terc-butilo; <sup>Gb</sup> GPx cataliza la oxidación del glutatión por cumeno hidropéroxido

**MDA:** <sup>M</sup> Color producido por la reacción del ác. tiobarbitúrico con malondialdehído (TBARS: sustancias reactivas con el ác. tiobarbitúrico), a 535 nm.

**AChE/ BChE:** <sup>b</sup> AChE-Método estandarizado: velocidad de hidrólisis de yoduro de acetiltiocolina (sustrato) por la reacción de yoduro de tiocolina con ácido ditionitrobenzoico (DTNB); <sup>bb</sup>AChE: se basa en la liberación de ác. acético de la acetilcolina, lo que provoca una disminución del pH lo que está relacionada directamente con la actividad de la colinesterasa; <sup>B</sup> BChE-Método estandarizado: tasa de hidrólisis de butiriltiocolina (sustrato) en plasma por la reacción de yoduro de tiocolina con DTNB.

**Anexo 3.** Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron biomarcadores de genotoxicidad.

N°	Autor	País	Grupo exp/ control	T. Exposición	AChE	MN	EC	Cuartil
1	(Benedetti et al., 2013)	Rio Grande do Sul, Brasil	EX:81/ NE: 46	> 10 años	Elevada* <sup>B</sup>	Elevada* <sup>Th</sup>	Elevada <sup>S</sup>	Q2
2	(De Oliveira et al., 2019)	Mato Grosso, Brasil	EX: 76/ NE:72	> 1 año	Elevada	Elevada <sup>Th</sup>	NA	Q1
3	(Benedetti et al., 2017)	Brasil	EX:137/ NE:83	29,9 ± 12,8 años	Disminuida*	Elevada <sup>Th</sup>	Elevada <sup>S</sup>	Q2
4	(Coskun et al., 2011)	Turquía	EX: 47/ NE: 48	≥ 1 año	NA	Elevada <sup>FM</sup>	NA	Q1
5	(Butinof et al., 2018)	Córdoba, Argentina	EX:47/ NE:52	2 años	Elevada* <sup>B</sup>	Elevada <sup>FM</sup>	Elevada <sup>S</sup>	Q3
6	(Marcelino et al., 2019)	Sudoeste de Paraná, Brasil	EX:18/ NE: 18	≥ 1 año	NA	Elevada <sup>Th</sup>	Elevada <sup>S</sup>	Q2
7	(Matheus et al., 2017)	Venezuela	EX:41/ NE: 41	≥ 1 año	Disminuida	Elevada <sup>Th</sup>	NA	NA
8	(Khayat et al., 2013)	Brasil	EX:41/ NE: 32	17 ± 13,9 años	NA	Elevada <sup>To</sup>	Elevada* <sup>S</sup>	Q2
9	(Hutter et al., 2018)	La Vega, República Dominicana	EX: 38/ NE 33	5 años	NA	Elevada <sup>To</sup>	NA	Q2
10	(Aiassa et al., 2019)	Córdoba, Argentina	EX: 30/ NE: 22	3-10 años,	Elevada* <sup>B</sup>	Elevada	Elevada <sup>S</sup>	Q2
11	(Dutta Bahadur, 2019)	Norte de Bengala Occidental, India.	EX:155/ NE: 70	14,3 ± 9,5 años	Elevada <sup>b</sup>	NA	Elevada <sup>S</sup>	Q2
12	(Singh et al 2011)	Norte de la India	EX: 70/ NE: 70	20.85 ± 7.25 años	Disminuida <sup>b</sup>	NA	Elevada <sup>S</sup>	Q2
13	(Sapbamrer et al., 2019)	Phayao, Norte de Tailandia.	EX: 134/ NE: 44	33 ± 10 años	NA	NA	Elevada <sup>S</sup>	Q2



14	(Ramos et al., 2021)	Goiás, Brasil	EX: 180/ NE: 180:	16,3 ± 10,3 años	NA	NA	Elevada <sup>S</sup>	Q1
15	(Kasiotis et al. 2012)	Agrinio, Grecia.	EX:19	> 1 año	NA	NA	Elevada <sup>T</sup>	Q1
16	(Bernieri et al., 2019)	Rio Grande do Sul, Brasil	EX:12/ NE:12	30.8 ± 15.2 años	Disminuida*	NA	Elevada* <sup>T</sup>	Q3
17	(Dhananjayan et al., 2019)	Tamil Nadu, India	EX: 77/ NE: 66	24,1 ± 10,1 años	Disminuida <sup>bB</sup>	NA	Elevada	Q2
18	(Cayir et al., 2019)	Canakkale – Turquía	EX: 41/ NE:45	5-15 años	NA	NA	Elevada	Q2
19	(How et al., 2013)	Malaysia, Sudeste Asiático	EX: 160/ NE: 160	≥ 2 años	NA	NA	Elevada	Q2
20	(Bianco et al., 2017)	Jujuy, Noroeste Argentina	EX: 76/ NE: 53	10,75 ± 5,36 años	Disminuida <sup>b</sup>	NA	NA	Q2

Nota. Principales fundamentos teóricos utilizados

**EC:** <sup>S</sup> Singh (1988); <sup>T</sup> Tice et al. (2000);

**MN:** <sup>Th</sup> Thomas et al. (2009); <sup>FM</sup> Método de Fenech y Morley, (1985); <sup>To</sup> Método de Tolbert et al. (1992);

**AChe/ BChE:** <sup>b</sup> AChE-Método estandarizado: velocidad de hidrólisis de Yoduro de acetiltiocolina (sustrato) de eritrocitos lavados por la reacción de yoduro de tiocolina con ácido ditionitrobenzoico (DTNB); <sup>B</sup> BChE-Método estandarizado: tasa de hidrólisis de butiriltiocolina (sustrato) en plasma por la reacción de yoduro de tiocolina con DTNB

**Anexo 4.** Tabla general de resultados obtenidos a partir de artículos que determinaron enzimas antioxidantes, productos de lipoperoxidación y biomarcadores de genotoxicidad.

N°	Autor	País	Grupo exp./ control	T. Exposición	AChE	MN	EC	SOD	CAT	GPx	GR	MDA	Cuartil
1	(Xotlanihuet al., 2018)	México	EX: 178 / NE: 23	1-10 años	NA	Elevada* <sup>FM</sup>	NA	Disminuida	Disminuida <sup>c</sup>	Disminuida <sup>Gb</sup>	Disminuida	NA	Q2
2	(Simoniello et al., 2010)	Argentina	EX: 95/ NE:50	1-20 años	Disminuida <sup>bB</sup>	NA	Elevada <sup>s</sup>	NA	Disminuida <sup>c</sup>	NA	NA	Elevada <sup>M</sup>	Q3
3	(Zepeda et al., 2017)	México	EX: 186/ NE: 22	≥ 9 años	Elevada <sup>* bB</sup>	NA	Elevada <sup>T</sup>	Disminuida <sup>*</sup>	Disminuida <sup>*c</sup>	Disminuida <sup>* Gb</sup>	Elevada*	Disminuida <sup>M</sup>	Q1
4	(Ahmadi et al., 2018)	Irán (Jiroft)	EX: 100/ NE: 104	5,29 ± 4,34 años	Disminuida <sup>b</sup>	NA	Elevada	Elevada <sup>s*</sup>	Elevada <sup>c*</sup>	NA	NA	Elevada <sup>M</sup>	NA
5	(Gaikwad et al., 2015)	India	EX:27/ NE 27	5 años	NA	Elevada <sup>To</sup>	NA	NA	NA	NA	NA	Elevada <sup>M</sup>	Q1
6	(Hilgert et al., 2018)	Brasil (Santa Catarina)	EX: 50/ NE: 75	34.64 ± 16.09 años	Disminuida <sup>BB</sup>	Elevada <sup>FM</sup>	Elevada <sup>s</sup>	NA	Elevada <sup>c*</sup>	NA	NA	Elevada <sup>M</sup>	Q1

Nota. Principales fundamentos teóricos utilizados

**EC:** <sup>S</sup> Singh 1988; <sup>T</sup> Tice et al. 2000;

**MN:** <sup>FM</sup> Método de Fenech y Morley, (1985); <sup>To</sup> Método de Tolbert et al. (1992);

**SOD:** <sup>S</sup> Autooxidación del pirogalol por superóxido dismutasa a 420 nm durante 5 min.

**CAT:** <sup>C</sup> Protocolo estándar Aebi, et al., (1984): valoración espectrofotométrica de la disminución de la [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] a 240 nm, 25 °C.

**GPx:** <sup>Gb</sup> GPx cataliza la oxidación del glutatión por cumeno hidroperóxido

**MDA:** <sup>M</sup> Color producido por la reacción del ác. tiobarbitúrico con malondialdehído (TBARS: sustancias reactivas con el ác. tiobarbitúrico), a 535 nm.



**AChE/ BChE:** <sup>b</sup> AChE-Método estandarizado: velocidad de hidrólisis de Yoduro de acetiltiocolina (sustrato) de eritrocitos lavados por la reacción de yoduro de tiocolina con ácido ditionitrobenzoico (DTNB); <sup>B</sup> BChE-Método estandarizado: tasa de hidrólisis de butiriltiocolina (sustrato) en plasma por la reacción de yoduro de tiocolina con DTNB; <sup>BB</sup> BChE: hidroxilación de butiriltiocolina por BChE, con formación de butirato y tiocolina, reduce el reactivo de color 2,6-diclorofenolindofenol