

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Estudio de los biomarcadores de genotoxicidad en los trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas: una revisión sistemática

## Genotoxicity Biomarkers Study in Agricultural Workers Exposed to Pesticides: a Systematic Review

Edisson Vladimir Maldonado Mariño<sup>1</sup> Darío Orlando Siza Saquina<sup>2</sup> Diego Eduardo Guato Canchinia<sup>1</sup> Alexander Javier Ramos Velastegui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador

<sup>2</sup> Hospital General Docente de Ambato, Ambato, Ecuador

### Cómo citar este artículo:

Mariño E, Saquina D, Canchinia D, Velastegui A. Estudio de los biomarcadores de genotoxicidad en los trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas: una revisión sistemática. **Medisur** [revista en Internet]. 2024 [citado 2024 Nov 27]; 22(6):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/45300>

### Resumen

La exposición a los pesticidas que sufren los agricultores conlleva a graves problemas de salud. Los biomarcadores de genotoxicidad son una herramienta eficaz que permite evaluar el impacto de los pesticidas sobre el material genético. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar acerca de los biomarcadores de genotoxicidad en trabajadores agrícolas de Suramérica expuestos a pesticidas. Se encontró que la exposición a estos químicos puede tener efectos adversos a la salud, como: trastornos neurológicos, respiratorios, dermatológicos, endocrinos y el cáncer. Sus efectos dependen del tipo, dosis, duración de la exposición, condiciones laborales y ambientales. Entre los biomarcadores más utilizados para determinar la afectación se destacan: el ensayo cometa y el ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis, además, se utilizaron algunos específicos a nivel genético como la reacción en cadena de polimerasa. Se resaltó la importancia de desarrollar políticas y programas que promuevan la prevención de la exposición a pesticidas con el fin de proteger la salud de los trabajadores agrícolas y la población en general.

**Palabras clave:** biomarcadores, enfermedades de los trabajadores agrícolas, exposición, genotoxicidad, pesticidas

### Abstract

Exposure to pesticides by farmers leads to serious health problems. Genotoxicity biomarkers are an effective tool to assess the impact of pesticides on genetic material. A literature review was conducted to gain insight into genotoxicity biomarkers in South American agricultural workers exposed to pesticides. It was found that exposure to these chemicals can have adverse health effects, such as neurological, respiratory, dermatological, endocrine disorders and cancer. Its effects depend on the type, dose, duration of exposure, work and environmental conditions. Among the most commonly used biomarkers to determine the impact are: the comet assay and the cytokinesis blocking micronucleus assay, in addition, some specific ones at the genetic level were used, such as the polymerase chain reaction. The importance of developing policies and programs that promote the prevention of exposure to pesticides in order to protect the health of agricultural workers and the general population was highlighted.

**Key words:** biomarkers, agricultural workers diseases, pesticide exposure, genotoxicity, pesticides

**Aprobado:** 2024-11-02 08:33:26

**Correspondencia:** Edisson Vladimir Maldonado Mariño. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato. Ecuador. [ua.edissonmm01@uniandes.edu.ec](mailto:ua.edissonmm01@uniandes.edu.ec)

## Introducción

La exposición de los agricultores a los pesticidas puede conllevar a problemas en su salud. Los biomarcadores de genotoxicidad son una herramienta eficaz para evaluar el impacto que los pesticidas tienen sobre el material genético.<sup>(1,2)</sup>

Los pesticidas son sustancias destinadas a prevenir, destruir o combatir cualquier plaga, incluidas las especies indeseadas de plantas o animales, sin embargo, su uso inadecuado ha generado un aumento de la contaminación del agua lo cual favorece su volatilidad y la afectación de la biota normal de la naturaleza. El ser humano se encuentra indirectamente expuesto en menor o mayor medida en dependencia de su situación geográfica y ocupación. Los pesticidas se pueden clasificar en dependencia de su origen en: inorgánico, orgánicos naturales o sintéticos y biológicos, también, acorde a lo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifican según su grado de toxicidad en: poco, moderado o muy peligroso.<sup>(3,4)</sup>

Los pesticidas inorgánicos están compuestos, principalmente, por elementos químicos como: nitrógeno, fósforo, potasio, calcio, magnesio, azufre y algunos micronutrientes, que pueden provocar la acumulación de metales pesados en la tierra y a largo plazo, reducir la fertilidad del suelo, la erosión y la contaminación del agua. Estos efectos negativos pueden afectar la productividad y aumentar la exposición a pesticidas, además, la exposición a metales pesados presentes en los pesticidas puede causar efectos nocivos en la salud de los agricultores y los consumidores.<sup>(5)</sup>

Los pesticidas de origen orgánico más utilizados son los de origen sintético debido a su bajo costo y facilidad de producción, así como su efectividad contra plagas y enfermedades específicas, aunque están diseñados para ser menos tóxicos para los humanos y el medio ambiente y tienen una vida útil más prolongada, todavía tienen potencial tóxico. Los organofosforados, carbamatos y piretroides son los pesticidas orgánicos sintéticos más utilizados y pueden ser absorbidos por la piel, inhalados o ingeridos, lo que puede causar efectos agudos y crónicos en la salud. Estos pesticidas inhiben la acción de la enzima colinesterasa, importante en la transmisión nerviosa, lo que puede provocar un aumento en los niveles de acetilcolina y una sobreexcitación del sistema nervioso central. La

exposición crónica a estos pesticidas se ha asociado con diferentes tipos de neoplasias, como el linfoma no Hodgkin, el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón.<sup>(6,7,8)</sup>

Se llevó a cabo una síntesis narrativa para analizar las fortalezas y limitaciones de la evidencia actual en relación con los biomarcadores de genotoxicidad utilizados en la evaluación de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas de Suramérica.

El objetivo de este artículo fue: profundizar sobre los biomarcadores de genotoxicidad establecidos para evaluar la exposición a pesticidas en los trabajadores agrícolas de Suramérica.

## Desarrollo

En la actualidad, se ha desarrollado una nueva tendencia en el uso de pesticidas llamados *eco-friendly* o biopesticidas que causan menos daño al medio ambiente y a las personas. Estos pesticidas biológicos utilizan organismos vivos o compuestos derivados de ellos para el control de plagas. En particular, los hongos son los microorganismos más utilizados en la industria de los biopesticidas debido a su capacidad específica para combatir patógenos seleccionados, sin embargo, el costo elevado de producción y adquisición limita su uso entre la población, aunque ha ido en aumento en los últimos años.<sup>(9)</sup>

Las personas pueden estar expuestas a pesticidas de diversas formas, ya sea directa o indirectamente, por sus actividades laborales, agrícolas o domésticas, debido a la contaminación ambiental. Las vías principales de exposición son: dérmica, oral y respiratoria. Los agricultores tienen un mayor riesgo de exposición dérmica debido a que están expuestos a salpicaduras, derrames o dispersión de pesticidas durante sus actividades laborales, además, la exposición oral y la inhalación, también, son formas comunes de exposición y pueden ser peligrosas para la salud, especialmente, para los agricultores, debido a que los pesticidas pueden encontrarse en alimentos contaminados o inhalarse durante su aplicación.<sup>(10)</sup>

Se conoce que los pesticidas pueden tener efectos tóxicos, mutagénicos y carcinogénicos que desencadenan enfermedades. La exposición prolongada a los pesticidas se ha asociado con alteraciones hormonales que pueden causar

anormalidades reproductivas, así como enfermedades neurodegenerativas y neoplasias en humanos. Varios estudios epidemiológicos han informado sobre la relación entre la exposición laboral a pesticidas y diferentes tipos de cáncer como: el cáncer de pulmón, colon, recto, páncreas, vejiga y estómago. Un estudio realizado en Brasil encontró que la exposición a pesticidas estaba relacionada con efectos en el sistema nervioso central, el cáncer, las intoxicaciones, las malformaciones y los cambios endocrinos. Estos riesgos están presentes, principalmente, en las poblaciones de áreas rurales donde la agricultura es la principal fuente de ingresos económicos.<sup>(11)</sup>

Los pesticidas pueden causar daño en el ADN ya que son genotóxicos y pueden provocar alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas. El daño cromosómico causado por genotóxicos se debe, principalmente, a dos mecanismos: al daño directo al ADN y la acumulación de radicales libres; también, pueden provocar modificaciones en las bases nitrogenadas y los aductos covalentes del ADN y dar lugar a la formación de mutaciones. Existen muchos genes implicados en estos procesos, pero algunos de los más relevantes son los relacionados con la acetilcolinesterasa, la butirilcolinesterasa y la dopamina-beta-hidroxilasa. Los pesticidas pueden provocar una acumulación de radicales libres al interferir con las enzimas antioxidantes y la función mitocondrial lo que provoca un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS) (por sus siglas en inglés) y de radicales libres. La activación de ciertas proteínas como NF- $\kappa$ B, BCL2 y ATM puede desencadenar la generación de radicales libres durante la reparación del ADN y la apoptosis.<sup>(12)</sup>

Los daños genéticos están determinados por la modulación de los mecanismos de reparación del ADN. El uso de pesticidas puede generar efectos adversos en estos mecanismos al causar una inhibición enzimática de polimerasas y exonucleasas, lo que afecta a proteínas importantes como: RAD51 y BRCA1, la enzima polimerasa *beta* y la exonucleasa Trex1 que son esenciales para la reparación del ADN, también, pueden formarse aductos de ADN, que impiden la replicación y reparación del material genético. Como resultado, esto aumenta la probabilidad de que se produzca un daño genético persistente y acumulativo, lo que puede activar biomarcadores de genotoxicidad, como la presencia de mutaciones y roturas cromosómicas, que se

relacionan con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas en el futuro.<sup>(12)</sup>

Los pesticidas pueden provocar daños a nivel epigenético por dos mecanismos principales. El primer mecanismo es el estrés oxidativo, el cual produce un aumento en la producción de ROS en las células, lo que disminuye su capacidad de neutralizarlos y promueve el daño a lípidos, ácidos nucleicos y proteínas celulares. Los pesticidas pueden activar la vía de señalización del factor nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) y la vía Nrf2-Keap1, lo que afecta la expresión génica de proteínas antioxidantes y aumenta el riesgo de mutaciones, también, pueden provocar alteraciones en el sistema citocromo P450 (CYP) (por sus siglas en inglés), lo que aumenta la producción de ROS. El estrés oxidativo, también, puede dañar las proteínas de reparación del ADN, como la proteína ataxia-telangiectasia mutada o ATM, lo que reduce su capacidad para detectar anomalías y aumenta la susceptibilidad a los pesticidas.<sup>(13)</sup>

El segundo mecanismo es la activación de vías de señalización celular, que puede provocar cambios en la regulación de la apoptosis, la reparación del ADN y la respuesta inflamatoria. Los pesticidas pueden activar la vía de señalización de P53 y las caspasas, lo que puede llevar a efectos tóxicos en las células y los tejidos y aumentar el riesgo de enfermedades como el cáncer, también, pueden afectar las MAP quinasas, lo que provoca la fragmentación del ADN y la activación de biomarcadores de genotoxicidad y acumulación de radicales libres. La vía de señalización de la proteína BCL2 y de la proteína NF- $\kappa$ B, también, pueden sufrir mutaciones, lo que disminuye la supervivencia celular y provoca la activación de la apoptosis. En general, los pesticidas pueden inducir daños epigenéticos que aumentan el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles como el Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), hepatitis crónica, cirrosis, enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca.<sup>(13)</sup>

Los biomarcadores de genotoxicidad se basan en la evaluación de diferentes parámetros biológicos que permiten determinar la presencia de daño en el ADN de las células expuestas a los pesticidas, los más utilizados son: los micronúcleos (MN) son pequeñas estructuras esféricas que contienen cromatina visible en el citoplasma celular y aparecen cerca del núcleo principal durante la división celular, sin embargo, ciertos factores

como errores de replicación del ADN, radiación y sustancias genotóxicas, pueden causar pérdida cromosómica, resultante en fragmentos de cromosomas acéntricos que no se incluyen en el núcleo de la célula hija y forman MN, además, la inestabilidad genómica y la agregación de minutos dobles, también, pueden conducir a la formación de MN. Su presencia se asocia a daños en el ADN o inestabilidad genómica. Se utilizan diferentes tipos de ensayos de micronúcleos, que incluyen el ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis (CBMN) (por sus siglas en inglés), el ensayo de micronúcleos de eritrocitos (MNE) y el ensayo de micronúcleos en células del estroma bucal. Estos se utilizan principalmente en estudios *in vivo* o *in vitro* de genética molecular para investigar los mecanismos subyacentes al daño genotóxico y evaluar la respuesta celular al daño del ADN, biomonitoreo, evaluación de efectos de medicamentos y terapias, así como en pruebas predictivas de neoplasias.<sup>(14)</sup>

El ensayo cometa (EC) o electroforesis unicelular en gel es una técnica muy sensible y específica que permite detectar el daño en el ADN de cadena simple y doble en células. Para realizar este ensayo, se utiliza agarosa para incrustar las células, seguido de una lisis alcalina para liberar el ADN y una electroforesis que produce una cola de cometa. El grado de migración es proporcional al daño del ADN, con roturas de cadena simple que dan como resultado visible una cola de cometa corta y ancha, mientras que las roturas de cadena doble dan como resultado una cola larga y delgada. La intensidad de fluorescencia y longitud de la cola de cometa se utilizan para evaluar el daño del ADN, las células con ADN dañado son las que presentan manchas difusas o colas de cometa largas y mayor fluorescencia. Este ensayo puede ser una herramienta útil para evaluar la genotoxicidad en trabajadores agrícolas expuestos a la acción de los pesticidas.<sup>(15)</sup>

El ensayo de citogenética en líneas celulares es una técnica de biomarcador de genotoxicidad que examina los cromosomas de las células tratadas con sustancias genotóxicas como los pesticidas para detectar anomalías cromosómicas, como roturas, deleciones, duplicaciones, inversiones y translocación. Se puede realizar mediante diferentes técnicas, como el análisis de metafases o el análisis de aberraciones cromosómicas. Los linfocitos de sangre periférica son las células más usadas para realizar el ensayo de citogenética en trabajadores agrícolas expuestos. Este ensayo proporciona información valiosa sobre el daño

genético a nivel celular y es relativamente fácil de realizar, además, se han encontrado resultados significativos en estudios realizados en trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas.<sup>(16)</sup>

El ensayo de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (por sus siglas en inglés) es una técnica que se utiliza para detectar anomalías cromosómicas en las células tratadas con pesticidas. Esta técnica se basa en la hibridación de una sonda de ADN fluorescente específica con una secuencia de ADN particular en los cromosomas de las células en metafase. La técnica permite la detección de anomalías cromosómicas en células individuales, lo que proporciona información valiosa sobre la heterogeneidad celular y la variabilidad intraindividual en la respuesta genotóxica a los pesticidas. Los estudios llevados a cabo en Colombia han demostrado que la utilización de esta técnica puede ayudar a identificar células con anomalías cromosómicas específicas y a comprender los mecanismos moleculares que causan los efectos genotóxicos de los pesticidas.<sup>(17)</sup>

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) (por sus siglas en inglés) se ha utilizado para evaluar la genotoxicidad de los pesticidas en trabajadores agrícolas debido a su alta sensibilidad y especificidad para detectar cambios en la expresión génica en respuesta a la exposición a pesticidas. Esta técnica se basa en la amplificación de una región específica del ADN y la cuantificación de la cantidad de producto amplificado en cada ciclo de amplificación. La expresión de genes relacionados con la genotoxicidad, como los involucrados en la reparación del ADN, se puede medir en muestras de sangre o tejido.<sup>(18)</sup>

La citometría de flujo permite medir las propiedades de las células individuales, como el tamaño, la complejidad celular, la viabilidad y la presencia de moléculas específicas en la superficie celular o en el núcleo. Para el análisis, las células se tratan con un agente fluorescente que se une a las roturas del ADN y luego se analizan de forma individual mediante un instrumento de citometría de flujo, que mide la intensidad de la fluorescencia emitida por los fluoróforos presentes en las células. Las células con roturas del ADN presentan una mayor fluorescencia que las células sin daño. La citometría de flujo es una técnica muy sensible y específica para detectar roturas de cadena simple o doble en el ADN, lo que la convierte en una herramienta útil para evaluar la

genotoxicidad de los pesticidas en trabajadores agrícolas expuestos. Los estudios que utilizan la citometría de flujo han encontrado un aumento en la frecuencia de células con daño en el ADN en trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas en comparación con los controles no expuestos.<sup>(19)</sup>

Los pesticidas pueden causar carcinogénesis en las células por diferentes mecanismos de acción como: daño directo en el ADN, actuar como agentes promotores o cocarcinógenos, interferir con la reparación del ADN, inducir estrés oxidativo, alterar los procesos de señalización celular, disfunción mitocondrial y contribuir a la inflamación crónica y la formación de lesiones preneoplásicas. Al provocar mutaciones y alteraciones en los genes reguladores del ciclo celular, los pesticidas pueden desencadenar procesos anómalos de crecimiento y proliferación celular que pueden conducir a la formación de tumores. La exposición a pesticidas y otros contaminantes ambientales es un factor importante en la carcinogénesis y aunque se están estudiando los mecanismos específicos de acción de los pesticidas en las células, este proceso es multifactorial y complejo.<sup>(19)</sup>

La mayoría de los estudios revisados utilizaron diferentes biomarcadores de genotoxicidad para evaluar la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas. El EC, el ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis y el ensayo de micronúcleos en citoma bucal fueron los biomarcadores más utilizados, también, algunos estudios utilizaron la reacción en cadena de polimerasa, las aberraciones cromosómicas, la citometría de flujo y la hibridación *in situ* por fluorescencia. De estos biomarcadores, se encontró que el EC fue uno de los biomarcadores más sensibles para detectar el daño genético en trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas en Suramérica. Por otro lado, el ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis se utilizó ampliamente y es un método útil para detectar la rotura cromosómica y la pérdida de material cromosómico. El ensayo de micronúcleos en citoma bucal, por su parte, es no invasivo y, por lo tanto, menos traumático para los participantes y se utilizó para evaluar el daño en el ADN en las células de la mucosa oral,<sup>(20)</sup> además, de los biomarcadores de genotoxicidad previamente mencionados, algunos estudios, también, utilizaron biomarcadores específicos a nivel genético para evaluar la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas de Suramérica. La reacción en cadena de polimerasa se utilizó para detectar mutaciones genéticas específicas en

genes relacionados con el metabolismo de pesticidas y la reparación del ADN. En este sentido, se estudiaron genes como: MTHFR C677T, TERT GT/TT, PON1 y SOD2, también, se estudiaron polimorfismos de nucleótido único en genes relacionados con la respuesta inmune como: XRCC1, IL6, IL6R, TNF- $\alpha$  y MIR137. Por su parte, las aberraciones cromosómicas, también, se utilizaron como biomarcador para evaluar el daño en el ADN y la rotura cromosómica. La citometría de flujo se utilizó para evaluar la proporción de linfocitos T (CD3+CD4+ y CD3+CD4+CD25+FOXP3+) y marcadores de activación, según refirió *Jacobsen*, en su estudio.<sup>(20)</sup>

Por último, la técnica FISH se utilizó para detectar y evaluar la inestabilidad cromosómica y la heterogeneidad clonal debido a la exposición química de los pesticidas,<sup>(21)</sup> además, fue posible observar una clara relación entre la exposición laboral a plaguicidas y la aparición de diversas enfermedades potencialmente severas. En particular, se ha demostrado que la exposición a plaguicidas puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer, trastornos neurológicos, trastornos reproductivos, trastornos endocrinos, trastornos de comportamiento, trastornos autoinmunes y enfermedades cardiovasculares.

En cuanto al cáncer, los estudios han demostrado que la exposición a plaguicidas puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y linfomas, además, se ha demostrado que la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple. Con respecto a los trastornos neurológicos, se ha demostrado que la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y trastornos de comportamiento. En cuanto a los trastornos reproductivos, se ha demostrado que la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de desarrollar infertilidad, trastornos endocrinos y enfermedades autoinmunes, también, se ha demostrado que la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y coronariopatías.<sup>(21)</sup>

Los biomarcadores analizados sugieren una asociación entre la exposición a plaguicidas y la aparición de enfermedad, es importante reconocer que ninguno de ellos proporciona una evaluación completa de la exposición a pesticidas y sus efectos en la salud. Por lo tanto,

es necesario utilizar múltiples biomarcadores para obtener una imagen más precisa y completa de la exposición a plaguicidas y el daño genotóxico en los trabajadores agrícolas de Suramérica.<sup>(22)</sup>

En los estudios que utilizaron EC para evaluar el daño genético en trabajadores agrícolas expuestos a pesticidas en Suramérica se han identificado algunas limitaciones y desafíos de esta técnica. En primer lugar, el EC mide el daño al ADN en células individuales, por lo que los efectos a corto plazo de los pesticidas, que pueden ser transitorios y no causar un daño significativo al ADN, pueden no ser detectados por esta técnica. En segundo lugar, esta técnica no es específica para los pesticidas y es sensible a otros factores ambientales, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados, además, de ser costosa y laboriosa que requiere de personal capacitado, lo que limita su uso en la práctica clínica.<sup>(22)</sup>

El CBMN presenta varias limitaciones y desafíos que deben abordarse. Las limitaciones comunes incluyen la necesidad de contar con muestras de sangre adecuadas para la evaluación, la necesidad de un alto nivel de habilidad para identificar micronúcleos y otros cambios genéticos en las células y el alto costo y tiempo requeridos para el análisis, además, presenta la limitación de no poder detectar el daño genético antes de la formación de los micronúcleos.

Los desafíos del ensayo CBMN incluyen la necesidad de tener en cuenta factores como la variación inter-observador e intra-observador, la necesidad de contar cada célula específica, la influencia de factores como la edad y el estrés y la dificultad para evaluar los efectos agudos de la exposición a los pesticidas.<sup>(23)</sup>

En todos los estudios que utilizaron ensayo de micronúcleos en mucosa bucal (BMCA) (por sus siglas en inglés) presentaron dificultades para recolectar muestras adecuadas debido a la presencia de capas múltiples de células epiteliales en la boca y la variación individual en la frecuencia de micronúcleos, la edad, la salud del sujeto, el uso de medicamentos y la exposición a agentes ambientales que pueden afectar los resultados del ensayo. Influye, también, el tiempo de recolección y manipulación, el grado de preparación y el almacenamiento de las muestras que nos indican los desafíos de este ensayo.<sup>(23)</sup>

Las limitaciones y desafíos del PCR incluyen la necesidad de contar con una fuente de ácido nucleico de alta calidad, la dificultad para detectar cambios sutiles en la expresión génica, la posibilidad de producir resultados falsos positivos y la sensibilidad limitada para detectar diferencias de pequeñas cantidades de ADN y el riesgo de contaminación cruzada.<sup>(24)</sup>

La técnica de citometría de flujo es útil, pero requiere preparación y calibración adecuadas del instrumento para obtener resultados precisos y confiables. Procesar una muestra a la vez, la selección, rendimiento de los reactivos y la optimización de los parámetros de flujo son desafíos importantes, como refiere *Perumalla*,<sup>(24)</sup> en su artículo.

La técnica FISH es altamente específica y sensible para detectar alteraciones cromosómicas, sin embargo, la sensibilidad limitada para detectar pequeñas variaciones cromosómicas puede llevar a resultados falsos negativos, además requiere una cantidad significativa de material celular para analizarlo, depende de marcadores específicos para localizar regiones cromosómicas particulares y reactivos costosos; así lo refiere *Ramírez*, en su investigación.<sup>(25)</sup> La técnica de aberración cromosómica (AC) referida en el artículo revisado es útil para evaluar la genotoxicidad de agentes químicos tóxicos, radiación y otros, sin embargo, se requiere muestras de sangre apropiadas, controlar los parámetros de cultivo y detectar cambios mínimos en la estructura cromosómica, por lo que puede ser costosa y complicada de llevar a cabo, por lo que se requiere personal altamente capacitado para llevarlo a cabo. A esto se suma la estandarización entre laboratorios, elemento que puede afectar la confiabilidad de los resultados.<sup>(25)</sup>

Es importante destacar que la exposición a pesticidas es un problema de Salud Pública en Suramérica y en todo el mundo. Se ha demostrado que la exposición a múltiples plaguicidas puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades en comparación con la exposición a un solo plaguicida. La presencia de alteraciones cromosómicas y genotoxicidad en los trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas es un hallazgo común en los estudios revisados.<sup>(25)</sup>

## Conclusiones

La presente investigación destaca la necesidad

de utilizar múltiples biomarcadores para evaluar la exposición a pesticidas y el daño genotóxico en los trabajadores agrícolas de Sur América. Entre las técnicas más utilizadas para evaluar este daño se encuentran el EC, el ensayo de micronúcleos de bloqueo de citocinesis y el ensayo de micronúcleos en citoma bucal. Se encontró que la exposición a pesticidas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diversas enfermedades, como cáncer, daño hepático, enfermedades respiratorias, trastornos neurológicos y alteraciones del sistema reproductivo, también, puede causar daño genotóxico, como fue evidente en el aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas y de micronúcleos detectados en las células de los trabajadores agrícolas expuestos. Es importante destacar que la exposición a pesticidas tiene impacto, también, en la Salud Pública en general, ya que pueden contaminar el agua, los alimentos y el medio ambiente. Es necesario implementar medidas preventivas y estrategias de control de la exposición a pesticidas para proteger la salud de los trabajadores agrícolas y la población en general.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

### Contribución de los autores:

1. Conceptualización: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina, Diego Eduardo Guato Canchinia, Alexander Javier Ramos Velastegui.
2. Análisis formal: Diego Eduardo Guato Canchinia, Alexander Javier Ramos Velastegui.
3. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.
4. Investigación: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina, Diego Eduardo Guato Canchinia, Alexander Javier Ramos Velastegui.
5. Metodología: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina, Diego Eduardo Guato Canchinia, Alexander Javier Ramos Velastegui.

6. Visualización: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina.
7. Redacción del borrador original: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina.
8. Redacción, revisión y edición: Edison Vladimir Maldonado Mariño, Darío Orlando Siza Saquina, Diego Eduardo Guato Canchinia, Alexander Javier Ramos Velastegui.

### Referencias Bibliográficas

- 1- Aiassa DE, Mañas FJ, Gentile NE, Bosch B, Salinero MC, Gorla NB. Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(20):20981-8.
- 2- Alengebawy A, Abdelkhalek ST, Qureshi SR, Wang MQ. Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants: Ecological Risks and Human Health Implications. *Toxics.* 2021;9(3):42.
- 3- Anjitha R, Antony A, Shilpa O, Anupama KP, Mallikarjunaiah S, Gurushankara HP. Malathion induced cancer-linked gene expression in human lymphocytes. *Environ Res.* 2020;18(2):109131.
- 4- Ataei M, Abdollahi M. A systematic review of mechanistic studies on the relationship between pesticide exposure and cancer induction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022;45(6):116280.
- 5- Barrón J, Tirado N, Barral J, Ali I, Levi M, Stenius U, et al. Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. *Sci Total Environ.* 2019;69(5):133942.
- 6- Cavallo D, Ursini CL, Rondinone B, Iavicoli S. Evaluation of a suitable DNA damage biomarker for human biomonitoring of exposed workers. *Environ Mol Mutagen.* 2009;50(9):781-90.
- 7- Cayir A, Coskun M, Coskun M, Cobanoglu H. Comet assay for assessment of DNA damage in greenhouse workers exposed to pesticides. *Biomarkers.* 2019;24(6):592-9.
- 8- Cepeda S, Forero M, Cárdenas D, Martínez M, Rondón M. Chromosomal Instability in Farmers Exposed to Pesticides: High Prevalence of Clonal and Non-Clonal Chromosomal Alterations. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020;13(7):110.

- 9- Dalberto D, Alves J, Garcia AL, de Souza MR, Abella AP, Thiesen FV, et al. Exposure in the tobacco fields: Genetic damage and oxidative stress in tobacco farmers occupationally exposed during harvest and grading seasons. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;87(8):503485.
- 10- De Oliveira AF, De Souza MR, Benedetti D, Scotti AS, Piazza LS, Garcia AL, et al. Investigation of pesticide exposure by genotoxicological, biochemical, genetic polymorphic and in silico analysis. *Ecotoxicology Environ Saf*. 2019;15(179):135-42.
- 11- Duarte LE, Delgado F, Di Leo NC, Bertone CL, Álvarez MF, Montico S, et al. Mortalidad por cáncer, arsénico y nitratos en aguas de consumo y superficies sembradas en Argentina. *Rev Panam Sal Púb[Internet]*. 2022[citado 3/1/24];47(129):[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56291/v46e1292022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- 12- Essiedu JA, Adepoju FO, Ivantsova MN. Benefits and limitations in using biopesticides: A review. *AIP Conference Proceedings*. 2020;2313(1):080002.
- 13- Fenech M, Kirsch M, Natarajan AT, Surralles J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. 2011;26(1):125-32.
- 14- Fernandes SP, Kvitko K, Da Silva J, Rohr P, Bandinelli E, Kahl VF, et al. Influence of vitamin intake and MTHFR polymorphism on the levels of DNA damage in tobacco farmers. *Int J Occup Environ Health*. 2017;23(4):311.
- 15- Filippi I, Lucero P, Bonansea RI, Lerda D, Butinof M, Fernández RA, et al. Validation of exposure indexes to pesticides through the analysis of exposure and effect biomarkers in ground pesticide applicators from Argentina. *Heliyon*. 2021;7(9):e07921.
- 16- Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, Reshi MS. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal. *Toxicology*. 2022;47(2):153181.
- 17- Gupta S, Dikshit AK. Biopesticides: An ecofriendly approach for pest control. *J Biopesticides*. 2010;3(1):186-8.
- 18- Hermosa R, Botella L, Montero M, Alonso A, Arbona V, Gómez A, et al. Biotechnological applications of the gene transfer from the beneficial fungus *Trichoderma harzianum* to plants. *Plant Signal Behav*. 2011;6(8):1235-6.
- 19- Hutter HP, Poteser M, Lemmerer K, Wallner P, Sanavi SS, Kundi M, et al. Indicators of Genotoxicity in Farmers and Laborers of Ecological and Conventional Banana Plantations in Ecuador. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1435.
- 20- Jacobsen CH, Cardoso CC, Gehlen TC, Dos Santos RC, Santos MC. Immune response of Brazilian farmers exposed to multiple pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;20(2):110912.
- 21- Meléndez MP, Valbuena DS, Cepeda S, Rangel N, Forero M, Martínez M, et al. Profile of Chromosomal Alterations, Chromosomal Instability and Clonal Heterogeneity in Colombian Farmers Exposed to Pesticides. *Front Genet*. 2022;13(8):4-17.
- 22- Mesnage R, Brandsma I, Moelijker N, Zhang G, Antoniou MN. Genotoxicity evaluation of 2,4-D, dicamba and glyphosate alone or in combination with cell reporter assays for DNA damage, oxidative stress and unfolded protein response. *Food Chemical Toxicology*. 2021;15(7):112601.
- 23- Panis C, Kawassaki AC, Crestani AP, Pascotto CR, Bortoloti DS, Vicentini GE, et al. Evidence on Human Exposure to Pesticides and the Occurrence of Health Hazards in the Brazilian Population: A Systematic Review. *Frontiers Public Health*. 2021;9(7):87438.
- 24- Perumalla R, Rahman MF, Mahboob M, Indu S, Chinde S, Bhanuramya M, et al. Assessment of genotoxicity in female agricultural workers exposed to pesticides. *Biomarkers*. 2017;22(5):446-54.
- 25- Ramírez C, Lezama P, Simon B, Garcia L, Lee SE, Moon JK, et al. Evaluation of Cytotoxic and Genotoxic Risk Derived from Exposure to Pesticides in Corn Producers in Tlaxcala, México. *Appl Sci*. 2022;12(18):9050.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS