



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
Área Académica de Medicina
Maestría en Salud Pública

**Efecto genotóxico y citotóxico en células de epitelio
oral por exposición a plaguicidas en población rural
de Chilpancingo Guerrero.**

Proyecto terminal de carácter profesional

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN SALUD PÚBLICA

P R E S E N T A

Dayna Santiago Manzano

Director del Proyecto Terminal:

D. CQB. Ma. Del C. Alejandra Hernández Cerúleos

Comité tutorial

Codirector: D. en CSP. Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma

Asesor: M. en S.P. Josefina Reynoso Vázquez

Pachuca de Soto Hidalgo. Febrero 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias de la Salud
School of Health Sciences
 Área Académica de Medicina
Department of Medicine
Maestría en Salud Pública
Master in Public Health

Oficio Núm. ICSa/AAM/MSP/002/2021
 Asunto: Autorización de Impresión de PPT
 Pachuca de Soto, Hgo., enero 11 del 2021

C. DAYNA SANTIAGO MANZANO
ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
STUDENT OF THE MASTER IN PUBLIC HEALTH

Comunicamos a usted, que el Comité Tutorial de su Proyecto de Producto Terminal denominado **"Efecto genotóxico y citotóxico en células de epitelio oral por exposición a Plaguicidas en población rural de Chilpancingo Guerrero"**, considera que ha sido concluido satisfactoriamente, por lo que puede proceder a la impresión de dicho trabajo.

Atentamente.
"Amor, Orden y Progreso"



MC. Esp. Adrián Moya Escalera
 Director del Instituto de Ciencias de la Salud
Dean of the School of Health Sciences

MC. Esp. Luis Carlos Romero Quezada
 Jefe del Área Académica de Medicina
Chair of the Department of Medicine

D. en C.E. Lydia López Pontigo
 Coordinadora de Posgrado del ICSa
Director of Graduate Studies of ICSa

M. en C. María del Consuelo Cabrera Morales
 Coordinadora de la Maestría en Salud Pública
Director of Graduate Studies Master in Public Health

AMBLCRQGLLYMCOM/mehcr*



Edificio Ramírez Ufesa Núm. 400
 Col. Doctores
 Pachuca de Soto, Hidalgo, C.P. 42090
 Teléfono 52(771) 71 720 00 Ext. 2366
 mris.saludpublica@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx



Pachuca de Soto, Hidalgo, noviembre 11 del 2020

M. en C.S. MARÍA DEL CONSUELO CABRERA MORALES
COORDINADORA DE LA MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA
Presente.

Los integrantes del Comité Tutorial de la alumna egresada Dayna Santiago Manzano, con número de cuenta M03509, comunicamos a usted que el Proyecto de Producto Terminal denominado Efecto genotóxico y citotóxico en células de epitelio oral por exposición a Plaguicidas en población rural de Chilpancingo Guerrero, ha sido concluido y se encuentra en condiciones de continuar el proceso administrativo para proceder a la autorización de su impresión.

Atentamente,
"Amor, Orden y Progreso"

D. en COB. Ma. Del C. Alejandra Hernández
Cerúelos

Director

D. en CSP. Jesús Carlos Ruvalcaba
Ledezma

Codirector

M. en SP Josefina Reynoso Vázquez.

Asesora



AGRADECIMIENTOS

A HASHEM agradezco su amor, misericordia y muchas bondades porque sin El nada es posible. Por haberme otorgado el privilegio de ser parte de una hermosa familia: Mi amado esposo Luis Lugo e hijos, Jaim B. y Jafetz N, Abba Manuel, Ima Gicela, hermano Dr. Santiago, hermanas Lic. Eunice y Gisela, Mtra. Zury J. que me guían, cuidan y respaldan en todo momento porque gracias a su amor, sacrificio y apoyo he cumplido un logro importante en mi vida, que deseo me permita crecer en bondad, sabiduría y amor para servir a mi prójimo.

Agradezco la dirección e invaluable apoyo de la Dra. Ma. Del C. Alejandra Hernández Ceruelos y el Dr. Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma quienes con mucha paciencia me guiaron en este proceso.

Gracias a quienes contribuyeron a la realización y conclusión con éxito de esta investigación personas tan gentiles y serviciales, Jarim A. Silva y Dulce de la UAEH, así como amigos de la Universidad Autónoma de Guerrero, Dra. Jeiry Toribio Jiménez, Sara Toribio, Iveth Orbe, Getze Nava, David Zamora, Sra. Beatriz y Comisario de Coaxtlahucan, así como a cada uno de sus habitantes, quienes siempre tuvieron la disposición de ayudar y abrir las puertas de sus hogares.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), y al Programa de Fortalecimiento de la investigación para el Desarrollo de la Educación y la Sociedad (PROFIDES) gracias.

INDICE

Contenido

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	iii
RESUMEN	iv
I.INTRODUCCION	1
II.MARCO TEORICO	2
II. ANTECEDENTES	20
III.JUSTIFICACION	23
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACION	24
V.OBJETIVOS	24
5.1 OBJETIVO GENERAL	24
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
VI.MATERIALES Y METODOS	26
6.1 Hipótesis	28
6.2 Diseño y tipo estudio	28
6.3.1 Criterios de inclusión	28
6.3.2 Criterios de exclusión	28
6.3.3 Criterios de eliminación	28
VII.VARIABLES DE ESTUDIO	29
7.1 Operacionalización de variables	29
7.2 Descripción General del Estudio	31
VIII Procesamiento de datos	34
IX ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION	34
X RESULTADOS	35
XI DISCUSION	42
XII CONCLUSIONES	44
XV RECOMENDACIONES	45
XVI LIMITACIONES	46
XVII ANEXOS	47
XIV BIBLIOGRAFIA	65

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<i>Figura 1 Distribución por Media de Edad de la población.</i>	<i>21</i>
<i>Figura 2 Distribución por Sexo de la población.....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 3 Distribución por Estado Civil de la población.</i>	<i>22</i>
<i>Figura 4 Distribución por Ocupación de la población.</i>	<i>22</i>
<i>Figura 5 Distribución por Escolaridad de la población.</i>	<i>23</i>
<i>Figura 6 Distribución por Características de la vivienda en la población.</i>	<i>23</i>
<i>Figura 7 Distribución por Antecedentes Heredofamiliares de la población.</i>	<i>24</i>
<i>Figura 8 Distribución por Tiempo de exposición en la población. Expuesta</i>	<i>24</i>
<i>Figura 9 Apoptosis.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 10 Anormalidades Nucleares.....</i>	<i>26</i>
<i>Figura 11 Clasificación en los diferentes tipos de apoptosis.....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 12 Clasificación en los diferentes tipos de Anormalidades Nucleares.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 1 Conocimiento de plaguicidas, nombre e información de los riesgos.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 2 Capacitación sobre el uso de plaguicidas,</i>	<i>25</i>

RESUMEN

Introducción. El uso de pesticidas es una práctica común para controlar plagas y enfermedades en el cultivo, pero a menudo a expensas del medio ambiente y la salud humana. (Belay T. Mengistie et al., 2017). Los plaguicidas son compuestos químicos, biológicamente activos, que provocan efectos adversos sobre el medio ambiente y la salud, estos efectos pueden tardar años en manifestarse y los agricultores constituyen el grupo de mayor riesgo. El monitoreo del daño genético en las poblaciones expuestas mediante la utilización de biomarcadores se vislumbra como una herramienta útil en la prevención de tumores en la detección temprana de efectos secundarios, de enfermedades crónico-degenerativas y envejecimiento precoz (Bolognesi et al.2013).

Objetivo evaluar y determinar el daño citotóxico y genotóxico por la exposición a plaguicidas en agricultores de Chilpancingo, mediante el método del citóma en células de mucosa oral.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo de muestra de expuestos y controles, se utilizó para el análisis estadístico el programa STATA versión 15.0, el cálculo de frecuencias, medias, desviación estándar y varianza, se comparó el grupo expuesto contra el grupo control mediante una prueba de t de Student con un valor de $P < 0.05$. De ambos grupos se les comparo utilizando la prueba de chi cuadrada con un nivel de confianza del 95%.

Resultados: Participaron 53 personas expuestas y 54 controles con una edad mínima de 19 y máxima de 78 años, la distribución por género en población expuesta, denota que el 21% son mujeres y el 79% son hombres, en la población control el 54% son mujeres y el 46% son hombres, el tiempo de exposición de la población expuesta el 94.34% es de más de 5 años. Se encontró un aumento significativo en la población expuesta en muerte celular y anormalidades nucleares al compararse con el control como marcadores del daño celular provocado por el uso de plaguicidas.

Conclusiones: Se identificó que el riesgo a la salud de los agricultores de la comunidad de Coaxtlahuacan está dado por el uso excesivo, permanente y manejo inadecuado de plaguicidas químicos, para el control fitosanitario de los cultivos, que habitualmente se usan desde hace muchos años, como el Carbofuradán y Cloruro de Dimetil. Un porcentaje elevado refiere tener conocimiento de que son los plaguicidas y consideran que son dañinos para la salud y el medio ambiente pero no utilizan equipo de protección necesario.

Palabras Clave: *Plaguicidas, efecto genotóxico, citotóxico, anormalidades nucleares, apoptosis*

I.INTRODUCCION

La agricultura es una actividad importante en México, por su aporte a la alimentación nacional y su contribución a la economía del país a través de la exportación de la mayoría de sus productos agrícolas. En los valles agrícolas es donde se localiza gran parte de la producción agrícola, la cual es principalmente de riego y de tipo comercial. La búsqueda de una mayor eficiencia en la producción conlleva el uso de grandes cantidades de plaguicidas que se aplican para reducir pérdidas ocasionadas por microorganismos, hongos, insectos, malezas y otros depredadores de los cultivos. La mayoría de los plaguicidas son productos tóxicos que ocasionan daños al ambiente y a los seres vivos, entre ellos el humano. En la actualidad la mayoría de los científicos coinciden en que hay un exceso de aplicación de plaguicidas en el sector agrícola, lo que ha dado lugar al deterioro de las tierras de cultivo y a la generación de resistencia para algunas plagas (Oerke 2006, Harsimran y Harsh 2014, Albert 2015). Por otra parte, las políticas de desarrollo rural en México ponen énfasis en aumentar la productividad y rentabilidad de los cultivos, lo que en cierta forma favorece el aumento en el uso de estos plaguicidas (SAGARPA 2015a). Hasta el momento no se cuenta con cifras actualizadas de la cantidad y frecuencia de su aplicación, tampoco existen datos estadísticos y/o gubernamentales actualizados sobre su uso con especificación de cultivo, principio activo, forma de aplicación y dosis recomendadas.

Muchos de los plaguicidas que se usan en la agricultura se aplican por aspersión de polvos o mezclas acuosas al follaje de las plantas y/o malezas que crecen junto a los cultivos. Estos se dispersan en el ambiente y afectan la salud de los trabajadores agrícolas que no utilizan equipo de protección, se acumulan en los suelos y aguas superficiales y son transportados por el aire a otros sitios en función de las condiciones atmosféricas. Los plaguicidas aplicados por fumigaciones aéreas pueden ser arrastrados por el viento a varios kilómetros de distancia del área donde se aplican (Fritz et al. 2011, Butler-Ellis et al. 2016). Además, otras sustancias en la

formulación pueden tener potencial tóxico y acarrear un riesgo adicional a humanos y al ambiente (Harsimran y Harsh 2014)

II.MARCO TEORICO

2.1 ASPECTOS GENERALES DEL USO DE LOS PLAGUICIDAS

Las plagas fueron y son un gran problema para los agricultores, desde tiempos más antiguos, podemos citar, el marchitamiento de los sembrados mencionado por el profeta Amós (760 a. de C.) se debió al mismo añublo del cereal que todavía, produce perdidas enormes. También, hay varias referencias en el Antiguo Testamento a las Plagas de Egipto de las que la langosta fue causante principal. Aun en la época contemporánea las nubes espesas de langosta destruyen comarcas enteras, en el Cercano Oriente y en África, ocasionando grandes pérdidas de alimento (Pastor S., 2002).

El azufre se conocía como preventivo de diferentes enfermedades y se empleaba para combatir los insectos antes del año 1000 a. de C. su uso como fumigante fue mencionado por Homero. Plinio (79 d. de C.) recomendaba usar el arsénico como insecticida y, en el siglo XVI, los chinos ya aplicaban cantidades moderadas de compuestos de arsénico con este fin. En el siglo XVII apareció el primer insecticida natural; la nicotina, obtenida de los extractos de hoja de tabaco, que se usaba para controlar el picudo del ciruelo y la chinche de encaje. Hamberg (1705) y, cien años después, Prévost describió la inhibición de las esporas de añublo por el sulfato de cobre (Castillo y col, 1995).

A finales del s. XIX y principios del s. XX, la escasez de alimentos en suelos europeos lleva a una serie de descubrimientos científicos y tecnológicos. Los plaguicidas se empiezan a desarrollar en esta época, así, en 1882 se hizo famoso el caldo bordelés, mezcla de sustancia con la que los agricultores de la región de Burdeos (Francia) rociaban las viñas afectadas por el mildiu de la viña (Plasmopara vitícola). En 1901 se descubre el bacillus thuringiensis, que se comercializaría en 1938 por su actividad insecticida. El periodo de mayor expansión se produjo durante los años 40. Así en 1942, durante la Segunda Guerra Mundial, en Suiza, el

investigador Paul Hermann Muller (galardonado con el premio Nóbel en Medicina y Fisiología en 1948), descubrió las propiedades insecticidas de un compuesto orgánico sintético, el famoso organoclorado DDT (p,p'-diclorodifenil tricloroetano), sintetizado por primera vez en 1874 (Kremlyn, 2004). A la vez, en Alemania se empezaron a fabricar insecticidas organofosforados. En 1945, investigadores ingleses descubrieron los carbamatos. A partir de 1950, hay un crecimiento exponencial en el uso de insecticidas, herbicidas y fungicidas (Holsapple, 2002).

Desde los años 70 los gobiernos se centraron en la elaboración de instrumentos para evaluar los riesgos y determinar la seguridad de los productos químicos. No fue hasta 1992, en Río de Janeiro y aprobaron el Programa 21, que incluye un capítulo relativo a la gestión ecológica racional de los productos químicos tóxicos. En 1994 se establece el Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química, que desde entonces ha proporcionado orientaciones políticas y estratégicas para la evaluación de riesgos y la clasificación de los productos químicos, la reducción de riesgos, la gestión de residuos, etc. En junio de 1998 más de 100 gobiernos se reunieron en Montreal para reducir las emisiones de contaminantes orgánicos persistentes (DDT y PCB – bifenilos policlorados), constituyéndose la primera reunión del comité intergubernamental de negociación sobre contaminantes orgánicos persistentes. Desde entonces han sido numerosas las reuniones entre diferentes países en la preocupación por los efectos perjudiciales de los plaguicidas, tanto sobre la salud como sobre el medio ambiente y poco a poco se han ido prohibiendo aquellos considerados más peligrosos (Pastor S., 2002).

Muchos de los plaguicidas que se usan en la agricultura se aplican por aspersión de polvos o mezclas acuosas al follaje de las plantas y/o malezas que crecen junto a los cultivos. Estos se dispersan en el ambiente y afectan la salud de los trabajadores agrícolas que no utilizan equipo de protección, se acumulan en los suelos y aguas superficiales y son transportados por el aire a otros sitios en función de las condiciones atmosféricas. Los plaguicidas aplicados por fumigaciones aéreas pueden ser arrastrados por el viento a varios kilómetros de distancia del área donde se aplican (Fritz et al. 2011, Butler-Ellis et al. 2016). Además, otras sustancias en la

formulación pueden tener potencial tóxico y acarrear un riesgo adicional a humanos y al ambiente (Harsimran y Harsh 2014)

La mayoría de los plaguicidas son productos tóxicos que ocasionan daños al ambiente y a los seres vivos. En la actualidad la mayoría de los científicos coinciden en que hay un exceso de aplicación de plaguicidas en el sector agrícola, lo que ha dado lugar al deterioro de las tierras de cultivo y a la generación de resistencia para algunas plagas (Oerke 2006, Harsimran y Harsh 2014, Albert 2015). Por otra parte, las políticas de desarrollo rural en México ponen énfasis en aumentar la productividad y rentabilidad de los cultivos, lo que en cierta forma favorece el aumento en el uso de estos plaguicidas (SAGARPA 2015a).

2.2 CONCEPTO DE PLAGA Y PLAGUICIDA

La definición de plaga puede ser tan general como lo definen Selfa y Anento (1997) con sentido antropocéntrico, señalando que el hombre lo aplica a todo lo que le afecta, o en su acepción más corta y precisa para el agro, a cualquier artrópodo molesto (Romero, 2004).

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) define a los plaguicidas como cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo vectores de enfermedades humanas o animales, especies no deseadas de plantas, animales que causan perjuicios o interfieran en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos y productos agrícolas. (CICLOPLAFEST, 2016).

2.3 CLASIFICACIÓN DE PLAGUICIDAS

Los productos fitosanitarios ocupan un importante lugar dentro del total de sustancias químicas a las que el hombre está expuesto (Villaamil et al., 2013). A lo largo del tiempo se los ha denominado de manera distinta, tales como agroquímico o plaguicida. En la actualidad, se usa con frecuencia el término fitosanitario, haciendo énfasis en el efecto protector del producto sobre la sanidad de los cultivos

(CASAFA, 2015). En este trabajo se va a hablar indistintamente de plaguicida y producto fitosanitario.

Cabe aclarar que el producto formulado o producto comercial, es una mezcla, compuesta por el ingrediente activo, es decir, el químico que causa efecto sobre la plaga, y otras sustancias denominadas inertes, que actúan como diluyentes, dispersantes, coadyuvantes o aglutinantes, denominados de forma general, auxiliares de formulación. La toxicidad de los plaguicidas depende tanto de los ingredientes activos como de los inertes incluidos en la formulación (Ramírez & Lacasaña, 2001).

En la actualidad existen más de 1500 principios activos que, en distintas mezclas y concentraciones, generan más de 50 000 productos registrados en el mundo como plaguicidas (Villaamil et al., 2013). Debido a la gran cantidad de plaguicidas sintéticos, que varían en su identidad, propiedades químicas y físicas, mecanismos de acción y toxicidad, se los clasifica en distintos grupos, según la necesidad.

Clasificación general

Existen tres grandes clasificaciones de los plaguicidas, según:

- Plaga objetivo
- Estructura química
- Modo de acción

Según la plaga objetivo, los plaguicidas se clasifican en herbicidas, alguicidas, insecticidas, acaricidas, molusquicidas, rodenticidas, avicidas, fungicidas, bactericidas y viricidas (Zacharia, 2011).

La clasificación según la estructura química tiene la ventaja de agrupar sustancias con efectos similares en las plagas, en el ambiente e intoxicaciones similares en el ser humano. Una de las clasificaciones más utilizadas combina el grupo químico con el mecanismo de acción en las plagas, es decir, el proceso fisiológico específico que es afectado por el plaguicida (Bedmar, 2011).

Insecticidas

La clasificación según la estructura química toma en cuenta una gran variedad de familias de compuestos, que pueden dividirse en dos grandes grupos, los insecticidas convencionales y los insecticidas biorracionales (CASAFE, 2015).

El primer grupo comprende los insecticidas “modernos de síntesis química” que, como ya se mencionó, comienza con el descubrimiento de las propiedades insecticidas del DDT, forma parte del grupo de los organoclorados-hidrocarburos clorados- junto con el lindano, el endosulfan, el aldrin, el dieldrin y el clordano, prohibidos actualmente en Argentina y en casi todo el mundo (Zacharia, 2011).

Debido a la elevada toxicidad en organismos no blanco y a su bioacumulación en la cadena trófica fueron reemplazados por grupos menos persistentes como los organofosforados-ésteres, amidas o tioles derivados del ácido fosfórico- (Spiro & Stigliani, 2004). Los organofosforados actúan inhibiendo la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina, lo que conduce a la transmisión continua del impulso nervioso en el axón, llevando a la parálisis muscular y luego a la muerte. La ventaja con respecto a los organoclorados consiste en su baja estabilidad química y nula acumulación en los tejidos (Zacharia, 2011). Algunos de los organofosforados más usados en Argentina incluyen al clorpirifos, metamidofos, metil azinfos y el dimetoato, entre otros (CASAFE, 2015).

Por último, dentro de los convencionales están los carbamatos-derivados del ácido carbámico-, también inhibidores de la acetilcolinesterasa pero de manera reversible, lo que los hace menos tóxicos para los mamíferos y los piretroides-análogos a las naturales piretrinas-. Fueron desarrollados introduciendo un grupo bifenoxi y sustituyendo algunos hidrógenos por halógenos con el fin de conferir estabilidad y al mismo tiempo conservar las propiedades insecticidas de las piretrinas. Los piretroides sintéticos más utilizados incluyen permetrina, cipermetrina y deltametrina (Zacharia, 2011).

El segundo grupo abarca compuestos con un perfil toxicológico diferente, denominados “insecticidas de nueva generación”, e incluyen sustancias reguladoras del crecimiento y toxinas alimentarias—que actúan dentro del insecto, en procesos

como la metamorfosis y la digestión- y semioquímicos-que influyen en la interacción entre individuos de la misma especie-feromonas- y especies diferentes-alelomonas-. Los mismos surgen como respuesta a los intensos brotes de plagas a finales de 1950 y a la preocupación por los efectos negativos sobre el ambiente derivados del uso masivo de plaguicidas (Pérez et al., 2013).

Los modos de acción de los insecticidas se clasifican según el Comité de acción de Resistencia a los Insecticidas (IRAC-Insecticide Resistance Action Committee-, por sus siglas en inglés) en 29 categorías.

Según el modo de acción en la fisiología del insecto, en el Manual Fitosanitario del CASAFE (2015) diferencia cuatro grandes grupos de moléculas, que actúan sobre:

- El sistema nervioso-muscular

Alteran la transmisión del impulso nervioso. O bien aceleran su transmisión, tensando los músculos y derivando en un infarto de miocardio, o la disminuyen. A este grupo pertenecen los convencionales organofosforados, carbamatos y piretroides.

- El crecimiento, desarrollo y la reproducción

Dentro de este grupo se encuentran los insecticidas biorracionales, tanto reguladores de crecimiento, como semioquímicos. Entre los primeros se puede mencionar a los inhibidores de la síntesis de quitina-que evitan que las larvas de los insectos se desarrollen- y a los análogos o antagonistas de la hormona juvenil y la hormona de la muda-ecdisona-, que controlan el crecimiento y la metamorfosis. En el segundo grupo, los semioquímicos más usados son las feromonas sexuales, para confundir al macho e impedir la cópula.

- La respiración y el metabolismo de la energía

Bloquean enzimas o inhiben el transporte de electrones mitocondrial. Actualmente en desuso, incluyen compuestos derivados del arsénico y fumigantes como el bromuro de metilo.

- El sistema digestivo

Incluyen sustancias fitoquímicas, aisladas de vegetales y endotoxinas de microorganismos que interfieren con el normal funcionamiento del sistema digestivo del insecto.

Herbicidas

Los herbicidas son productos fitosanitarios utilizados para controlar especies vegetales, no deseadas por su impacto negativo en la producción y rendimientos de los cultivos. La Sociedad Americana de Malezas (WSSA-Weed Science Society of America-, por sus siglas en inglés) y el Comité de Acción de Resistencia a Herbicidas (Herbicide Resistance Action Committee -HRAC-) desarrollaron esquemas de clasificación basados en el modo de acción de los herbicidas, que consiste en la secuencia de eventos que ocurren desde que es absorbido por la planta, hasta la aparición de fitotoxicidad (CASAFE, 2015).

Los efectos fisiológicos afectados por los herbicidas en las plantas pueden radicar en la regulación del crecimiento, inhibición de la división celular, inhibición de la respiración y/o fotosíntesis, o interrupción de procesos metabólicos complejos, tales como la síntesis de aminoácidos, ácidos grasos y celulosa (Duke, 1996).

Se describen a continuación los principales procesos fisiológicos afectados, mencionando algunas familias de compuestos químicos dentro de cada categoría:

- Inhibición de la división celular y regulación del crecimiento

Alteran la elongación y la división celular, originando deformaciones, falta de funcionalidad y la muerte de la planta (CASAFE, 2015).

Existen varios grupos de acuerdo con el proceso afectado en la inhibición de la división celular. Así, las dinitroanilinas, piridinas, ácidos benzoicos, benzamidas y fosforoamidatos inhiben la formación o ensamblaje del huso acromático, impidiendo la síntesis de los microtúbulos (Senseman, 2007).

El grupo de los carbamatos inhiben la división celular, y la formación y polimerización de microtúbulos. En tanto, el grupo integrado por las familias químicas cloroacetamidas, acetamidas, oxiacetamidas y tetrazolinonas inhiben la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, componentes de las ceras cuticulares (Trenkamp et al., 2004).

Por otro lado, hay herbicidas que inhiben la síntesis de celulosa, generando pérdida de la integridad de la estructura celular y detención del crecimiento, incluye las familias de compuestos de nitrilos, benzamidas y triazolcarboxamidas, entre otros (García Angulo et al., 2012)

- Inhibición de la respiración y/o fotosíntesis

En este grupo encontramos sustancias inhibidoras de la transferencia de electrones en la fotosíntesis, de la formación de ATP-a nivel mitocondrial y cloroplástico- y de la síntesis de carotenoides-pigmentos que protegen a la clorofila de la fotooxidación-

Incluye a los inhibidores del Fotosistema I, como los herbicidas paraquat y diquat, perteneciente a la familia de los bipyridilos; e inhibidores del Fotosistema II, dentro de los cuales encontramos triazinas, triazinonas, triazolinonas, uracilos, piridazinonas, fenilcarbamatos, ureas, amidas, nitrilos, benzotiodiazinonas y fenilpiridazinas. En ambos subgrupos ocurre la destrucción de clorofila y carotenoides, por la formación de peróxidos de hidrógeno y superóxidos provocada por el bloqueo del flujo de electrones hacia la clorofila (Arregui & Puricelli, 2008).

Inhibición de la respiración y/o fotosíntesis

En este grupo encontramos sustancias inhibidoras de la transferencia de electrones en la fotosíntesis, de la formación de ATP-a nivel mitocondrial y cloroplástico- y de

la síntesis de carotenoides-pigmentos que protegen a la clorofila de la fotooxidación-

Incluye a los inhibidores del Fotosistema I, como los herbicidas paraquat y diquat, perteneciente a la familia de los bupiridilos; e inhibidores del Fotosistema II, dentro de los cuales encontramos triazinas, triazinonas, triazolinonas, uracilos, piridazinonas, fenilcarbamatos, ureas, amidas, nitrilos, benzotiodiazinonas y fenilpiridazinas. En ambos subgrupos ocurre la destrucción de clorofila y carotenoides, por la formación de peróxidos de hidrógeno y superóxidos provocada por el bloqueo del flujo de electrones hacia la clorofila (Arregui & Puricelli, 2008).

- Inhibición de la síntesis de aminoácidos, lípidos y carotenoides

Impiden la síntesis de aminoácidos aromáticos esenciales, de los compuestos aromáticos de la planta y la conversión de ácidos grasos de cadena corta a cadena larga, frenando el crecimiento del vegetal (CASAFE, 2015).

En la categoría de inhibidores de la síntesis de lípidos, encontramos a tres familias químicas, los ariloxifenoxipropionatos, las ciclohexanodionas y los fenilpirazolininas, que actúan inhibiendo la enzima acetil CoA carboxilasa. Por otro lado, familias químicas de tiocarbamatos y ácidos cloro carbónicos inhiben la síntesis de ácidos grasos y lípidos por bloqueo de enzimas como las elongasas, que intervienen en la formación de ácidos grasos de cadena muy larga (Zita Padilla, 2012).

En cuanto a los inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos, podemos mencionar a los compuestos que provocan la inhibición de la actividad de la acetolactato sintetasa, enzima que cataliza la síntesis de aminoácidos de cadena ramificada como la valina, la leucina e isoleucina. Este efecto es producido por las familias de imidazolininas, sulfonilureas, triazolpirimidinas y pirimidilotiobenzoatos (Duglebbby & Pang, 2000).

El modo de acción de algunos herbicidas es muy específico, como sucede con el glifosato, única molécula dentro de las glicinas. Actúa inhibiendo la enzima cloroplástica enolpiruvilshikimato fosfato sintetasa, impidiendo la biosíntesis de

fenilalanina, tirosina y triptófano, precursores de importantes metabolitos secundarios como lignina, flavonoides, alcaloides, ácidos benzoicos y fitohormonas (Pérez Jones et al., 2007).

Lo mismo ocurre con el glufosinato, único herbicida de la familia de los ácidos fosfínicos, inhibidor de la enzima glutamino sintetasa, involucrada en la asimilación de amonio y la producción del aminoácido glutamina. La acumulación de amonio causa un rápido desacoplamiento de la fotofosforilación, así como inhibición de la fijación fotosintética de carbono y disrupción de la síntesis de aminoácidos (Duke & Dayan, 2011).

Fungicidas

Actúan sobre las funciones vitales de los hongos, que producen enfermedades en los cultivos (CASAFE, 2015). El Comité de Acción para la Resistencia de Fungicidas (FRAC-Fungicide Resistance Action Committee-, por sus siglas en inglés), ha desarrollado un esquema de clasificación de fungicidas, de acuerdo con su modo de acción, del cual se describen en el presente trabajo los aspectos más generales.

Se dividen en dos grandes categorías, inhibidores de múltiples sitios de acción-multisitio o tóxicos generales- e inhibidores de sitios de acción específicos. Los fungicidas multisitio abarcan diversos compuestos, inorgánicos y orgánicos.

En el primer grupo, es común el uso de azufre elemental-se aplica como polvo o azufre coloidal-, para prevenir enfermedades de hongos epífitos. Mientras que los fungicidas desarrollados a partir del sulfato de cobre, se utilizan para combatir hongos endófitos, es común el uso del caldo bordelés. El ion cúprico penetra en la espora alterando el metabolismo, sustituyendo metales de metaloenzimas e inactivándolas (CASAFE, 2015).

Además dentro de los fungicidas con mecanismo de acción multisitio, encontramos: Las ftalamidas, compuestos derivados del ácido ftálico, muy utilizados por su eficacia y baja toxicidad para animales. Reaccionan con grupos -tiol desnaturalizando proteínas y provocando la muerte del hongo (CASAFE, 2015).

Los dialquilditiocarbamatos, moléculas que inhiben el sistema enzimático piruvato-decarboxilasa, esencial en la respiración; los dimetilditiocarbamatos, que con presencia de cobre en el medio, lo acomplejan permitiendo la penetración en el hongo y los etilen-bis-ditiocarbamatos-derivados del ácido etilen-bis-ditiocarbámico. Estos se formulan como: sal sódica (Nabam), complejo con manganeso (Maneb), complejo con zinc (Zineb), o mezclas de complejos zinc y manganeso (Mancozeb). Actúan desnaturalizando proteínas del hongo y generando su muerte (CASAFE, 2015).

Los monometilditiocarbamatos-derivados del ácido monometilditiocarbámico-, actúan desnaturalizando proteínas, al reaccionando con los grupos -tirol de estas. Es utilizado como sal sódica (Metam sodio) en tratamientos de suelo por su gran volatilidad (CASAFE, 2015).

Entre los modos de acción de los fungicidas con sitios de acción específicos, podemos mencionar, los principales procesos fisiológicos que se ven afectados:

- Inhibición de la respiración

Se pueden mencionar dos familias de químicos, las carboxamidas y las estrobilurinas, afectan el proceso respiratorio de los hongos, impidiendo la germinación de esporas. Las estrobilurinas actúan inhibiendo el transporte mitocondrial de electrones, se consideran inhibidores colaterales de la quinona. Mientras que las carboxamidas, inhiben a la enzima succinato deshidrogenasa (FRAC, 2017). Son muy importantes en horticultura y en fruticultura, ya que pueden sustituir tratamientos con azufre y cobre (CASAFE, 2015).

- Inhibición de la división celular y la mitosis

La tubulina, es una molécula importante en la formación y segregación de cromosomas en la división celular; se ve afectada, lo que la altera la mitosis a nivel

de la metafase-El huso acromático es distorsionado y la separación del núcleo es suspendida, causando la muerte de la célula fungosa-.

Incluye las familias químicas de los Bencimidazoles, los N-fenil carbamatos, las benzamidas y las fenilureas.

- Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Afectan la síntesis del ADN y ARN, reduciendo la producción de enzimas como: la ARN polimerasa I y la ADN topoisomerasa.

Incluyen las familias químicas de fenilamidas, pirimidias y ácidos carboxílicos.

- Inhibición de la biosíntesis de aminoácidos y proteínas

Actúan inhibiendo la biosíntesis de la metionina y la secreción de enzimas hidrolíticas.

Incluyen anilino pirimidias y antibióticos.

- Inhibición de la biosíntesis de la membrana y la pared celular

Estos productos alteran la biosíntesis de esteroides, impidiendo que los hongos crezcan, por alteración de la permeabilidad de la membrana. Los más importantes son los triazoles, compuestos por un heterociclo con 5 eslabones y 3 átomos de nitrógeno, uno de los cuales se une a un carbono (CASAFE, 2015).

A este grupo también pertenecen los imidazoles, las pirimidinas complejas, las piperazinas, las morfollinas y las guanidinas que tienen carácter surfactante, se pueden repartir en una interfase agua-lípido y generan una emulsión alterando la integridad de la membrana y afectando su selectividad (CASAFE, 2015).

GENOTOXICIDAD

Los plaguicidas son una de las mayores fuentes de contaminación por productos sintéticos generada como resultado de la actividad agrícola. Algunos están prohibidos o restringidos en muchos países debido a que son tóxicos para los seres humanos y afectan los recursos naturales, en los países latinoamericanos aún se siguen utilizando indiscriminadamente, lo cual incrementa el riesgo de exposición contribuyendo a su acción genotóxica. (S. Gómez-Arroyo et al. 2013)

Es difícil determinar cuándo y dónde se originaron los términos “marcador biológico” y “biomarcador”. La búsqueda en la literatura indica que primero aparecieron en publicaciones a finales de 1960 y que a mediados de la década de 1980 ocurrió un crecimiento exponencial en el uso de estos términos. Como resultado de esta generalización los términos tienen varios significados, con algunas diferencias sutiles y otras mayores dependiendo de la subespecialidad particular donde sean usados. (Rios J.C. 2010)

El daño al ADN es la alteración del material genético y su medida es de gran interés debido a que la mayoría de las sustancias carcinogénicas son genotóxicas. Evaluando el daño genético se tendría un punto de partida a un riesgo mayor como es el cáncer (Albertini et al., 2000).

Micronúcleos (MN) Es uno de los biomarcadores de genotoxicidad más frecuentemente empleados en mamíferos y en la actualidad se utiliza para la evaluación de exposiciones ocupacionales a mutágenos (Vaglenov et al. 2001, Norppa y Falck 2003). Los micronúcleos son la expresión en interfase de los fragmentos acéntricos, que al no tener centrómero no se incluirán en los núcleos hijos durante la división celular, ya que no interactúan con las fibras del huso mitótico en anafase; estos fragmentos se rodean de membrana nuclear y aparecen como pequeños núcleos en interfase. Mientras que cuando el daño se da en el centrómero, alterando el cinetocoro o bien las fibras del huso acromático, se produce un desequilibrio en la distribución de los cromosomas, provocando que queden fuera de la cinética normal de la anafase y se rodeen de envoltura nuclear, como ocurre con los fragmentos acéntricos, originando también micronúcleos,

aunque de mayor tamaño. Este ensayo puede realizarse utilizando células de descamación de la vejiga urinaria y de las mucosas oral y nasal (Stich et al., 1983, Stich y Rosin 1984, Rosin y Gilbert 1990), o de sangre periférica (Lee et al. 2002, Clare et al. 2006).

El ensayo de MN realizado en células de exfoliación del epitelio bucal constituye un método poco invasor para el monitoreo de poblaciones humanas expuestas a agentes xenotóxicos (Bonassi et al. 2009, 2011). Los MN son formados por daño cromosómico en las células basales del epitelio y cuando estas células se dividen, los fragmentos cromosómicos (acéntricos) o cromosomas completos que carecen de unión al huso mitótico son excluidos del núcleo principal en las células hijas y aparecen como cuerpos Feulgen-específicos en el citoplasma. El ensayo de MN en células exfoliadas del epitelio bucal ha sido ampliamente utilizado para detectar el efecto genotóxico de plaguicidas (Gómez-Arroyo et al. 2000, Pastor et al. 2003, Martínez-Valenzuela et al. 2009, Bolognesi et al. 2011, Benedetti et al. 2013). Además, utilizando estas células es posible detectar otras anomalías nucleares, tales como yemas nucleares (indicadoras de amplificación génica), células binucleadas (causadas por fallas en la citocinesis) y varias formas de muerte celular determinada como cromatina condensada (la cromatina aparece agregada), células con cariorrexis (núcleo en desintegración), picnosis (núcleo disminuido de tamaño) o cariólisis (disolución nuclear en la cual permanece una imagen fantasma Feulgen negativa) (Tolbert et al. 1992, Thomas et al. 2009). Otra ventaja que ofrece este método es que aun entre 7 y 21 días después de haber estado expuesto el individuo los MN pueden ser detectados en las células exfoliadas (Holland et al. 2008). Es una de las técnicas más utilizadas en estudios de poblaciones humanas expuestas a agentes genotóxicos con la que recientemente se ha realizado un estudio de colaboración en “The Human Micronucleus project on eXfoLiated buccal cells (HUMNXL)”, en el que se toman en cuenta variables como estilo de vida, factores del participante, exposiciones ocupacionales, estado de salud y características de los protocolos usados (Bonassi et al. 2011), es relevante resaltar que en dicho estudio colaboran doce laboratorios de América Latina.

Las aberraciones cromosómicas son cambios en la estructura o en el número de los cromosomas que pueden ocurrir espontáneamente o por el efecto de radiaciones o de agentes químicos, se han usado como biomarcadores de exposición ocupacional o ambiental por más de 30 años para evaluar el daño genotóxico (Mateuca et al. 2012) y se ha considerado como un biomarcador de efectos tempranos en la predicción de cáncer (Hagmar et al. 2004, Bonassi et al. 2008).

APOPTOSIS

Para determinar la muerte celular, las diferentes etapas de la apoptosis se pueden determinar en este modelo de la siguiente manera (Bolognesi et. Al., 2013; Gómez-Meda et. al., 2017):

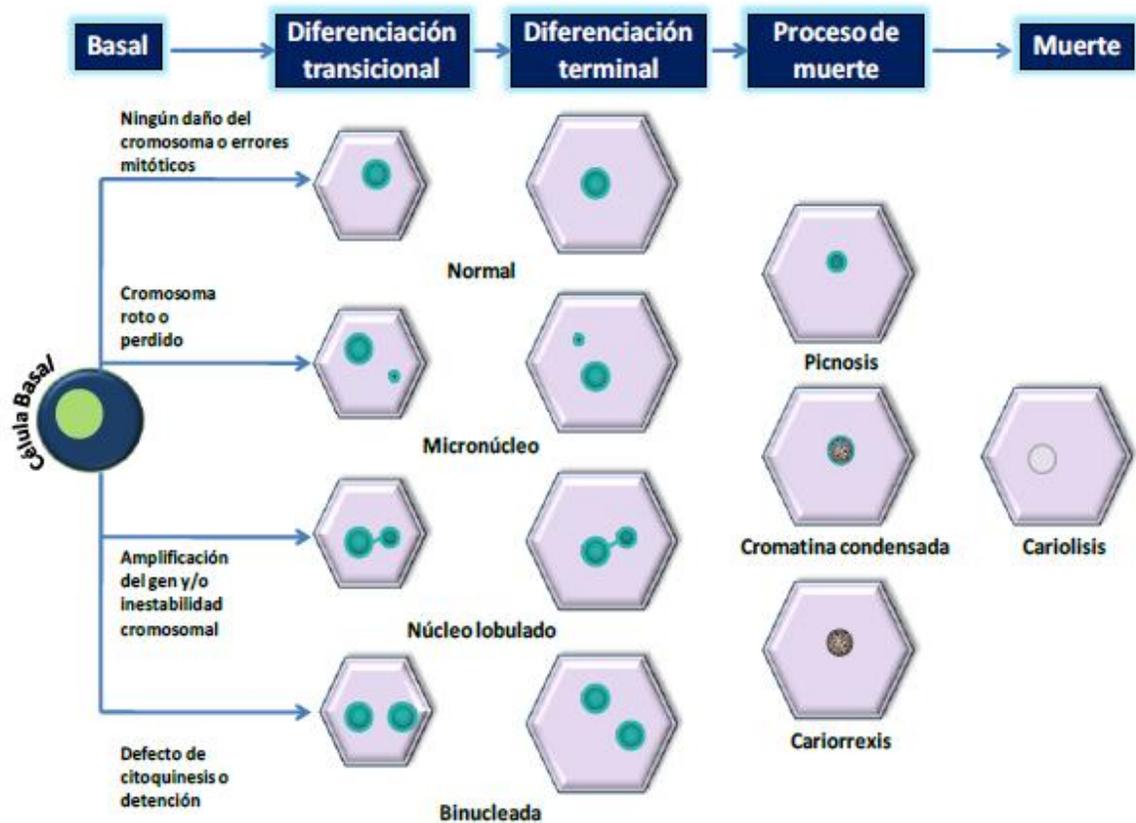
Células normales (NC): son células diferenciadas, con forma hexagonal y el núcleo parece 1/3 de la superficie celular, teñidas de rosa con apariencia esponjosa

Cromatina condensada (CC): el núcleo es más compacto, ligeramente más pequeño y color fucsia teñido.

Células kariorreccicas (KX): se caracteriza por la agregación de cromatina que aparece como un patrón nuclear moteado (púrpura o fucsia y verde), y se asocia con fragmentación nuclear seguida de desintegración nuclear.

Núcleo picnótico (Ns): se observa como material nuclear denso, normalmente en color morado oscuro y tamaño muy pequeño, pero se desconoce el mecanismo de formación.

Kariolisis (KL): está representada por la ausencia de núcleos celulares y está asociada con la muerte celular, y también se denominan células fantasmas.



Fuente: Bolognesi et al., 2013

ANORMALIDADES NUCLEARES

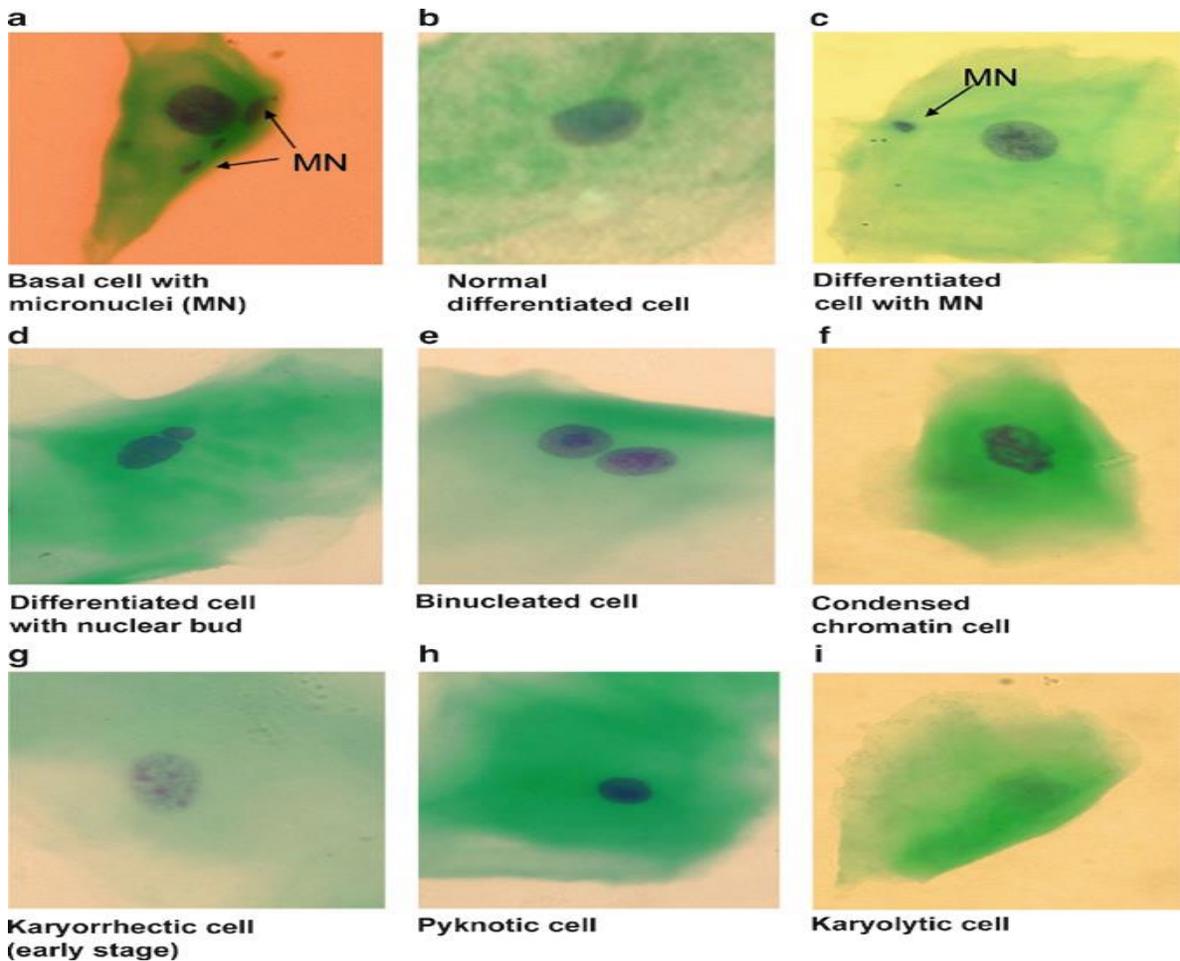
Otras anormalidades nucleares (AN) en células exfoliadas de mucosa oral. Además de los MN en células exfoliadas Tolbert et al. (1991), describen otras AN, las que además de ser fenómenos que podrían ocurrir en procesos normales de diferenciación celular, son indicadores de daño al ADN, citotoxicidad y muerte celular; ya que las alteraciones más sugestivas en la morfología de las células neoplásicas se producen en el núcleo, donde las modificaciones son en el tamaño, densidad y distribución de la cromatina; estas anormalidades se pueden distinguir de células normales por sus alteraciones ya sea en el citoplasma o en la morfología

del núcleo, entre ellas se encuentran la cromatina condensada (CC), cariorrexis (CR), núcleo picnótico (NP), cariolisis (CL), núcleo lobulado también llamado prolongación nuclear, “bud cell” o “broken eggs” (NL, BE) y la presencia de células con dos núcleos, llamadas células binucleadas (BN).

Célula Micronucleada (CMN): se caracteriza por la presencia de un núcleo principal y uno o más pequeñas estructuras nucleares denominadas MN. Un MN tiene la forma redonda o almendrada y mide entre 1/3 y 1/16 del núcleo principal, presenta la misma intensidad, textura y plano focal que el núcleo y es un fragmento o un cromosoma completo que al momento de la mitosis no se integra a uno de los núcleos de las células hijas (Thomas et al., 2009; Tolbert et al., 1991)

Célula binucleada (BN): son células que contienen dos núcleos principales, usualmente los núcleos están muy próximos e incluso podrían hacer contacto, ambos con morfología y tinción similar a un núcleo normal. No parecen implicar una interacción directa con el ADN, sino que involucra la interferencia con los hechos ocurridos a finales de la división celular. Se piensa que es un evento que tiene lugar en dos etapas, en primer lugar, ocurre la mitosis que dará origen a dos núcleos pero el citoplasma no se divide; en consecuencia, se forma una célula binucleada, misma que será eliminada si pertenece a un epitelio de revestimiento, pero si este fenómeno ocurre en una célula del epitelio basal o pertenece a otro tejido entonces ambos núcleos de la célula binucleada entraran en mitosis al mismo tiempo, entonces cuando las membranas nucleares se desintegren, simultáneamente los cromosomas de ambos núcleos quedaran incluidos en el mismo huso y serán arrastrados juntos, así que en el momento de que la mitosis esté completa, habrá dos células con doble material genético cada una o bien, una célula tetraploide, si se repite el fenómeno de interrupción de la citocinesis (Shi & King, 2005; Thomas et al., 2009; Tolbert et al., 1991)

Núcleo lobulado o prolongación nuclear, broken eggs (NL-BE): el núcleo presenta una constricción en un extremo, sugestivos de un proceso de eliminación de material nuclear por gemación. El lóbulo presenta las mismas características morfológicas y de tensión que el núcleo, pero el tamaño es de 1/3 a 1/4 del núcleo; Tolbert et al. (1991) los definió como “Broken egg”, y Bhattathiri et al. (1998) describe estos fenómenos como “Nuclear buds” reconociéndolas como anomalías nucleares.



Fuente: Thomas, P., and Fenech, M. (2007)

II. ANTECEDENTES

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO 2015) reportó que en el año 2013 se obtuvo una producción agrícola a nivel mundial de 23.34 billones de toneladas (t); para lo cual se aplicaron 1.29 millones de t de plaguicidas (insecticidas, herbicidas, fungicidas y bactericidas). En México se estima que en 2007 se comercializaron 100 000 t de estos compuestos, equivalentes al 4 % del consumo mundial (FAO 2017). Sin embargo, no se cuenta con información detallada sobre el grupo o los ingredientes activos más utilizados, mucho menos sobre el uso por Estado de la República o por cultivo. No obstante, la Dirección General de Epidemiología (DGE 2017) reportó alrededor de 4,000 casos de intoxicaciones por plaguicidas en 2016.

El consumo y la variedad de plaguicidas a nivel mundial se ha incrementado dramáticamente a la par del aumento de la población y de la producción agrícola (Zhang et al. 2011). Este proceso se ha acompañado del inadecuado uso de estos compuestos, lo cual tiene como resultado impactos graves tales como la contaminación del ambiente y riesgos para la salud de los seres humanos. Los casos de intoxicación aguda por plaguicidas representan un porcentaje elevado en cuanto a la morbilidad y a la mortalidad en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo (Kishi y Ladou 2001) y es precisamente en éstos donde la colaboración intersectorial necesaria para abordar de manera conjunta los riesgos ambientales y para la salud es deficiente (WHO 2007).

Diversos estudios sobre la exposición a plaguicidas y sus efectos colaterales sobre la salud desarrollados en América Central han sido enfocados para estimar la elevada toxicidad y los envenenamientos agudos mientras que pocos evalúan las exposiciones crónicas y por inhalación durante las aplicaciones de estos productos (Lozier et al. 2013).

El uso de plaguicidas agrícolas en México se establece desde finales del siglo XIX (Albert 2005), a partir de 1947 se inicia con la producción de ingredientes activos y para 1994 México se convirtió en el principal importador de plaguicidas en América Latina. Hay datos que muestran las grandes cantidades que se produjeron en 2000;

por mencionar algunas, se documentó que se elaboraron y se asperjaron 244.1 mil toneladas de insecticidas, fungicidas y desinfectantes (Albert 2005, Cortés-Genchi et al. 2008).

En México se estimó que en 1995 se utilizaron 54 600 toneladas de plaguicidas, lo que se ha traducido, por una parte, en un beneficio para las áreas agrícola, pecuaria y sanitaria y, por la otra, en repercusiones no siempre favorables para el ambiente y la salud humana (Palacios Nava et al. 1999). Dentro de los estados productores de granos y hortalizas, Sinaloa es uno de los más importantes en México; no obstante, la actividad agrícola se sustenta en el uso de altos volúmenes de plaguicidas químicos y su desmedida aplicación en los principales cultivos sembrados repercute en la posibilidad de aumentar el riesgo de contaminación de los suelos, sistemas lagunares y mantos freáticos (García-Gutiérrez y Rodríguez-Meza 2012). Se encuentran alrededor de 275 empresas nacionales e internacionales que fabrican, formulan, maquilan e importan plaguicidas para empleo agrícola y la cantidad de plaguicidas o ingredientes activos utilizados se calcula en alrededor de 55 000 toneladas anuales, de las cuales 5 toneladas son para uso urbano, lo que genera un desecho de 7000 toneladas de envases vacíos (AMIFAC 2012).

De acuerdo con información del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en el lapso comprendido entre 2005 y 2009 las cifras de intoxicaciones por plaguicidas se han incrementado de 3174 a 3229 casos, ocurriendo principalmente en los estados de Jalisco, Michoacán, Veracruz, Nayarit, Guerrero, Chiapas, Estado de México, Sinaloa y Morelos. En 2010 se reportaron 3068 casos de intoxicación con plaguicidas en toda la República Mexicana, en donde Jalisco es que el presenta la mayor cantidad, seguido del Estado de México, Guerrero, Chiapas, Veracruz, Nayarit, Michoacán, Morelos y Oaxaca. La mayor parte de dichas intoxicaciones se manifestó en hombres con 2167 casos y 901 en mujeres (DGE 2010).

El daño clastogénico al DNA se puede evaluar por varios modelos, uno de ellos es la prueba de micronúcleos en células exfoliadas de la cavidad oral, el cual es un biomarcador de daño cromosómico, ya que determina la ruptura de los mismos, o

bien la migración anómala durante la anafase celular, por otra parte, permite dimensionar la muerte celular muerte celular programada o apoptosis, también como un marcador de daño patológico (Lazalde-Ramos, 2012).

Con propósitos de biomonitorio se tienen varias técnicas establecidas para medir daño a nivel mutacional y cromosómico tales como determinación de aberraciones cromosómicas, ensayo cometa, determinación de aductos, ensayo de micronúcleos en células binucleadas, así como el ensayo de micronúcleos en células tanto de epitelio urinario como de epitelio oral. Los micronúcleos en células de exfoliadas de cavidad oral son un marcador útil y mínimamente invasivo utilizado para el monitoreo de daño genotóxico en humanos. El daño genómico es probablemente la causa principal en el desarrollo de enfermedades degenerativas. Este daño puede ser provocado por la exposición a agentes genotóxicos, procedimientos médicos como radiación y uso de fármacos, deficiencias dietéticas como la de folato, estilo de vida poco saludable por consumir tabaco alcohol o drogas, así como a factores genéticos y defectos en el metabolismo. En ensayo de micronúcleos es utilizado como un biomarcador (Holland et al., 2008).

Estudios realizados en adultos mediante el ensayo de MN en sangre y células exfoliadas son más numerosos, por ejemplo, Coskun et al. (2011) determinaron la incidencia de MN, NL y CB en linfocitos de sangre periférica de 46 agricultores expuestos a plaguicidas en Çanakkale, Turquía, para ello las muestras se tiñeron con Giemsa y demostraron la asociación entre daño cromosómico y la exposición ocupacional ($p < 0.05$).

En Portugal se realizó un estudio de biomonitorio citogenético en 33 trabajadores expuestos a los plaguicidas en el distrito de Porto, a través del ensayo de MN, las muestras fueron a través de sangre y los resultados obtenidos mostraron incremento significativo en la frecuencia de MN ($p < 0.001$), en las personas ocupacionalmente expuestas comparadas con el grupo control. (Costa, C. y Col 2007).

Moura *et al.* (2009) utilizaron el análisis de MN en mucosa bucal, de agricultores brasileños de soya expuestos a plaguicidas, con la ayuda de la tinción Giemsa,

mostraron que el número de células con MN en el grupo expuesto (3.55 ± 2.13) fue significativamente mayor que en el grupo control (1.78 ± 1.23).

III.JUSTIFICACION

La finalidad del manejo de plagas constituye un factor clave de la sustentabilidad de la agricultura y además pretende conservar o mejorar la salud del hombre, la diversidad biológica y los recursos naturales en general (Alatorre Rosas y col., 2014). El uso excesivo de plaguicidas tiene un efecto perjudicial sobre los seres humanos y el ambiente; su presencia en los alimentos es particularmente peligrosa, debido a su estabilidad ambiental, su capacidad de bioacumulación y toxicidad, por lo que los plaguicidas pueden colocar al cuerpo humano en mayor riesgo de enfermedades e intoxicaciones ya que no existe plaguicida inocuo y todos tienen importantes riesgos toxicológicos (Terry, 2012). Por lo tanto, esta investigación tiene como finalidad evaluar y determinar el daño genotóxico por la exposición a plaguicidas en agricultores expuestos ocupacionalmente, generando con ello, conocimientos que aporten entendimiento de la toxicidad de los plaguicidas.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso indiscriminado de plaguicidas ha generado problemas de salud pública, reportándose hasta un millón de casos de intoxicación y hasta 20, 000 muertes en el mundo anualmente. (REF)

En el caso particular de México existen pocos datos sobre la epidemiología de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, y aún más escasos son los esfuerzos enfocados a disminuir esta problemática socioambiental, ya sea en la esfera educativa o incidiendo en la política pública. En las últimas dos décadas, varios estudios han reportado que la exposición a plaguicidas se ha asociado con alteraciones en la salud humana, así como en especies de fauna y flora, ocasionando el deterioro del ambiente lo que lo convierte en un problema de salud pública. Ante ello, es necesario conformar grupos multidisciplinarios e Interinstitucionales, capaces de generar información detallada que permita el diseño de estrategias de intervención educativa y de política pública, para la implementación de acciones concretas y sistemáticas desde la sociedad civil para el buen manejo de plaguicidas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el efecto genotóxico y citotóxico en células de epitelio oral por exposición ocupacional a plaguicidas?

V.OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar y determinar el daño citotóxico y genotóxico por la exposición a plaguicidas en población rural de Chilpancingo, mediante el método del cítopia en células de mucosa oral.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el daño clastogénico y/o aneugénico por exposición a plaguicidas mediante la frecuencia de micronúcleos en células de mucosa bucal comparando a la población expuesta con una población control.
2. Determinar el efecto de los plaguicidas en la muerte celular programada del epitelio oral.
3. Establecer la asociación con factores de riesgo y los efectos citotóxico y genotóxico observados.

6.1 Hipótesis

H_i: Existe efecto genotóxico y citotóxico en las células del epitelio oral de los agricultores expuestos a Plaguicidas.

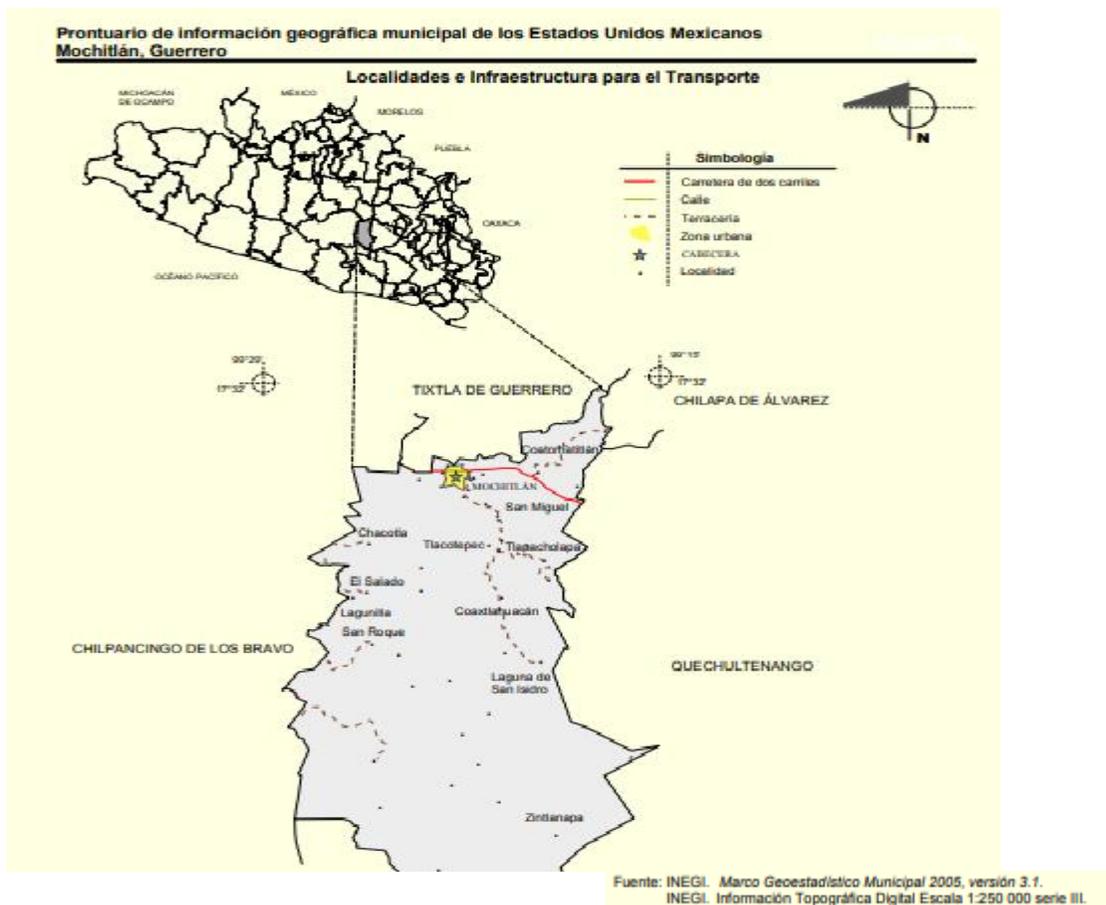
H₀: No Existe efecto genotóxico y citotóxico en las células del epitelio oral de los agricultores expuestos a Plaguicidas.

VI. MATERIALES Y METODOS

COAXTLAHUACAN



Pertenece al municipio de Mochitlán, y se encuentra localizado a 35 km de la capital del estado, Entre los paralelos 17° 09' y 17° 32' de latitud norte; los meridianos 99° 15' y 99° 29' de longitud oeste; altitud entre 200 y 2 500 m. Colinda al norte con los municipios de Chilpancingo de los Bravo, Tixtla de Guerrero y Chilapa de Álvarez; al este con los municipios de Chilapa de Álvarez y Quechultenango; al sur con los municipios de Quechultenango, Tecoanapa y Juan R. Escudero al oeste con los municipios de Juan R. Escudero y Chilpancingo de los Bravo, el total de la población 664 de los cuales 344 hombres y 320 mujeres, el grado de marginación es alto.



ACTIVIDADES ECONOMICAS: La actividad principal de los habitantes es la agricultura. Las tierras de labor son de temporal, también hay parcelas de riego, porque aprovechan pequeños manantiales que existen en el lugar, a través de tres canales de agua que se utilizan para este fin. Se cultiva maíz, frijol, calabaza, tomate, jitomate, chile, lechuga, cebolla y zarzamora.

CLIMA: El clima predominante es cálido-subhúmedo. La temperatura media anual es de 25°C la mínima promedio es de 18°C y la máxima es de 32°C.

EDUCACION: Cuenta con escuelas de nivel básico como son: jardín de niños, primaria y telesecundaria. Quienes deciden continuar sus estudios o una carrera profesional lo hacen generalmente en Chilpancingo.

La muestra se calculó en base a la revisión bibliográfica que marca una “n” de mínimo 30 personas para este tipo de estudio, por lo cual consideramos aumentarla a más de 50 personas para lograr un proyecto con una población significativa.

Por lo que la muestra a conveniencia es de 53 personas expuestas, 54 personas control.

6.2 Diseño y tipo estudio

Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo de muestra de expuestos y controles, para comparar el efecto directo de los plaguicidas. Los trabajadores agrícolas expuestos fueron aquellos que utilizan plaguicidas de manera permanente, sin medidas de protección y los controles fueron aquellos individuos con condiciones similares a la población expuesta, pero que no utilizan plaguicidas en forma directa.

6.3.1 Criterios de inclusión

Población expuesta (aspersores, expendedores)

Más de 5 años de residencia en el lugar

Mayores de 18 años.

6.3.2 Criterios de exclusión

No deseen participar en el estudio.

Presentar algún tipo de lesión en mucosa oral

Muestras que no contengan la suficiente celularidad en las laminillas.

6.3.3 Criterios de eliminación

No completar la encuesta o que la encuesta no sea legible

6.3.4 Recursos materiales

a.- Base de datos en sistema de cómputo.

b.- Formato de recolección de datos.

c.- Laminillas

d.- Hojas de papel bond tamaño carta.

e.- Computadora.

f.- Impresora.

g.- Programa STATA Versión 15.0

h.- Cajas transportadoras

i.- Abatelenguas

6.3.5 Recursos Humanos

- a). - Investigador del proyecto.
- b). - Director.
- c). - Co-Director
- d). - Asesor

6.3.5 Recursos Financieros

El material y reactivos necesarios para la toma de muestra, tinción y lectura de laminillas fue soportada por PROMEP.

El procesamiento y lectura de las muestras se realizará en las instalaciones del laboratorio de inmunología de la 4° etapa del ICESA, laboratorio perteneciente al Área Académica de Medicina con la colaboración de la alumna de la maestría en salud pública, Dayna Santiago Manzano para la tinción y lectura de las muestras.

VII.VARIABLES DE ESTUDIO

7.1 Operacionalización de variables

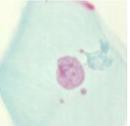
Variable independiente:

Plaguicidas

Variable dependiente:

Anormalidades Nucleares, Apoptosis

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición
Edad	Tiempo en años desde el nacimiento de una persona presente	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su participación en el estudio	Cuantitativa continua Edad en años
Estado civil	Situación legal de unión entre dos sujetos	Relación que mantiene la participante con su	Cualitativa categórica 1.Soltero(a) 2.Casado(a)

		pareja en términos legales	3.Viudo(a) 4.Divorciado(a) 5.Unión libre
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar, aprender y obtener un grado.	Grados de estudio alcanzados por el individuo en base a los años de estudio realizados.	Cualitativa categórica 1. Primaria 2. Secundaria 3. Bachillerato 4. carrera técnica 5. Licenciatura 6. posgrado
Micronúcleos	Fragmento intracitoplasmático de cromatina producido a partir de la ruptura de un fragmento acéntrico de un cromosoma por una sustancia clastogénica, o un cromosoma completo que por error en la migración durante la anafase mitótica queda atrapado en el citoplasma sin integrarse al núcleo principal.	Observación microscópica de un corpúsculo redondo, no refringente, mayor a 1 micra de diámetro y teñido del mismo color que el núcleo principal.	Cuantitativa discreta Frecuencia de células epiteliales diferenciadas que presente un micronúcleo en 1000 células 
Apoptosis	Muerte celular programada provocada por el propio organismo, con el fin de autocontrolar su desarrollo y crecimiento, está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, pues hace posible la destrucción de las células dañadas, evitando la aparición de enfermedades. es un proceso ordenado, que generalmente confiere ventajas al conjunto del organismo durante su ciclo normal de vida	Muerte celular programada que se presenta en estadios identificables por la morfología del núcleo celular.	Cuantitativa discreta Cuantificar en 2000 células la frecuencia de células clasificadas de acuerdo a la morfología nuclear en: 1. Célula basal 2. Célula diferenciada normal 3. Célula apoptótica con picnocitois (núcleo altamente condensado e hiper Cromático) 4. Célula apoptótica con condensación de cromatina (núcleo con patrón de tinción rayado) 5. Célula apoptótica con cariorrhesis (núcleo vacuolizado) 6. Célula con cariólisis (sin núcleo).

7.2 Descripción General del Estudio

1. Se invito a participar a los agricultores y controles de manera verbal y en caso de aceptar se les solicito firmar un consentimiento informado, indicando que los datos mantendrán el anonimato y solo son con fines de la investigación.



2. Una vez obtenido el consentimiento, se realizó la obtención de información a partir de una entrevista estructurada.



3. Se procedio a tomar la muestra de células epiteliales con el siguiente procedimiento:
 - a) Indicar al sujeto que se enjuague la boca con 50 ml de agua.
 - b) Solicitarle que abra la boca y raspar con un abatelenguas estéril de madera previamente humedecido en SSF, raspando gentilmente pero con firmeza sobre el carrillo interno, tomando suficiente cantidad de células.



- c) Inmediatamente hacer el extendido celular sobre la laminilla que contiene 2 gotas de SSF y dejar secar al aire.



- d) Preparar 2 muestras de cada carrillo.
e) Fijar las laminillas en solución de Carnoy por 30 min y dejar secar al aire por al menos 24 horas.
f) Realizar la tinción de Feulgen.



- g) Cuantificación



4. Una vez teñida la laminilla, las células epiteliales se distinguen con el núcleo teñido de color magenta y el citoplasma de color verde.
5. Los micronúcleos se distinguen como corpúsculos intracitoplasmáticos de mínimo una micra de diámetro, redondos no refringentes y del mismo color que se presenta en el núcleo, ya que es materia genético residual producido a partir de rupturas o pérdida de cromosomas completos.
6. Clasificar las células epiteliales por la morfología del núcleo de acuerdo a lo mencionado a continuación:
 - i. Célula diferenciada normal
 - ii. Células apoptóticas (condensación de cromatina (núcleo con patrón de tinción rayado), cariorrhexis (núcleo vacuolizado), Picnociosis (núcleo altamente condensado e hipercromático), cariólisis (sin núcleo).
 - iii. Anormalidades Nucleares (micronucleos, binucleadas, bulquis y puentes).
7. Se utilizará para el análisis estadístico el programa STATA versión 15.0

VIII Procesamiento de datos

El análisis de los datos se realizó a través de la estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, chi cuadrada con un nivel de confianza de 95%, variables cuantitativas se les calcularon media, desviación estándar y varianza, se comparará el grupo expuesto contra el grupo control mediante una prueba de t de Student con un valor de $P < 0.05$. se realizó una prueba de regresión lineal para los resultados de las lecturas, con ayuda del programa STATA versión 15.0.

IX ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

El estudio es factible ya que se cuenta con los recursos y requerimientos para llevarlo a la práctica, utilizando materiales. Se respetó el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud que en su Título 2º. Cap. I, establece los siguientes artículos:

Art. 16.

- Se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

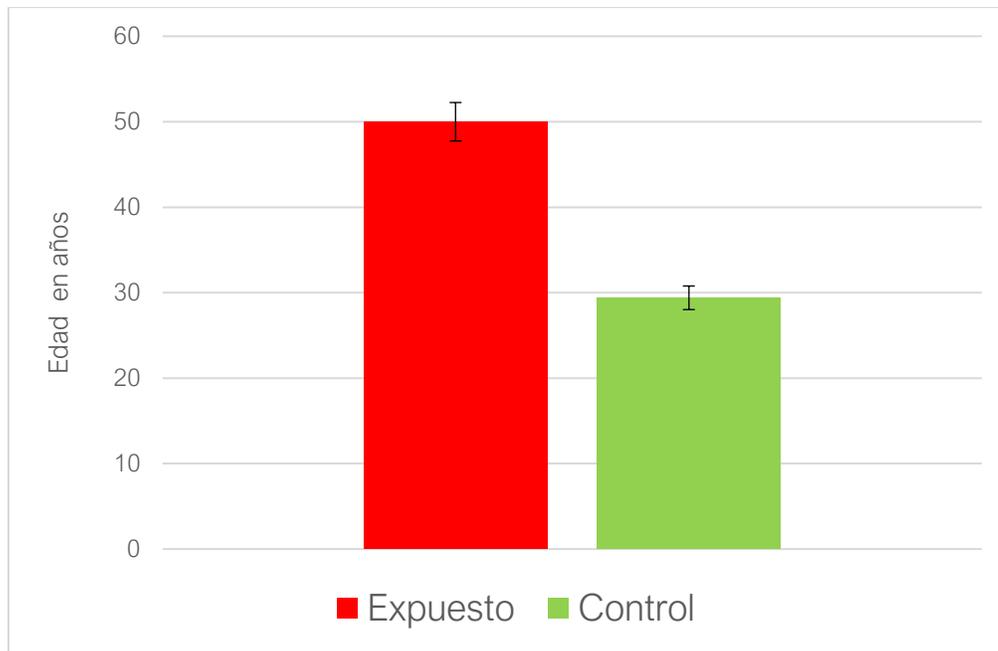
Art. 17, Inciso I.

- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se apega a la ley general de salud de la República Mexicana, respetando los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial establecidos en 1975 y enmendados en Edimburgo en el año 2000 ya que se considera lo mejor para el paciente durante la realización de la atención médica, protegiendo la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los pacientes que participan en investigación.

X RESULTADOS

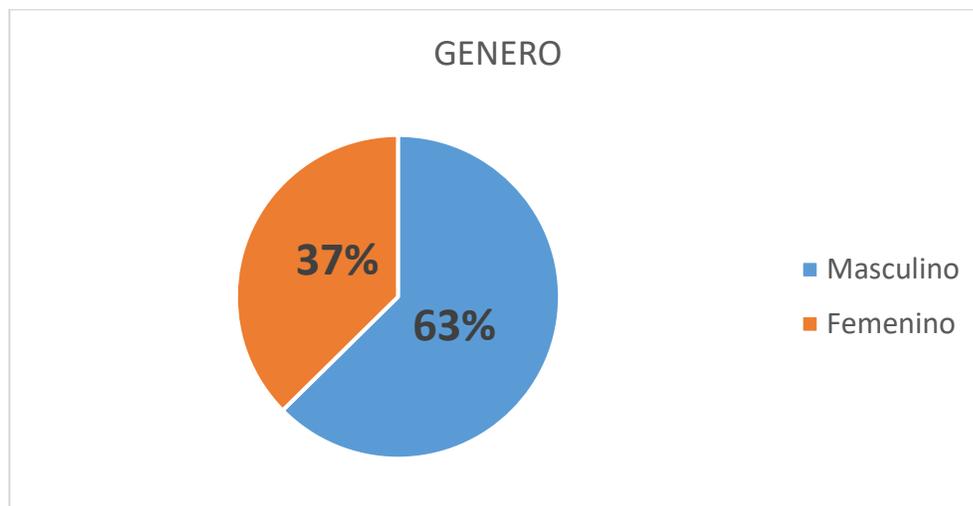
La media de edad en el momento del estudio fue de 39 años con una desviación estándar 17.07 años y un valor mínimo de 19 años y máximo de 78 (Figura 1).



Fuente: Propia

Figura 1. Distribución por Media de Edad de la población.

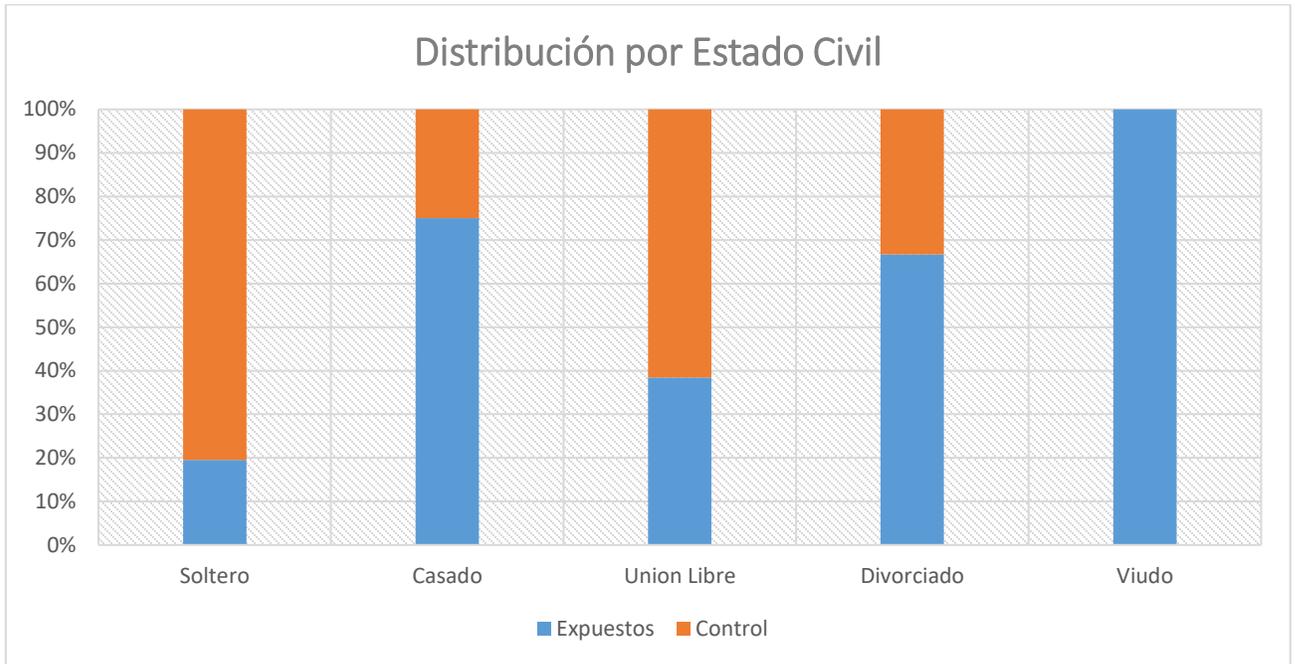
La distribución por sexo de la población control el porcentaje de mujeres es de 37% mientras que de varones de 63%.



Fuente: Propia

Figura 2. Distribución por genero de la población. EXPUESTA y CONTROL.

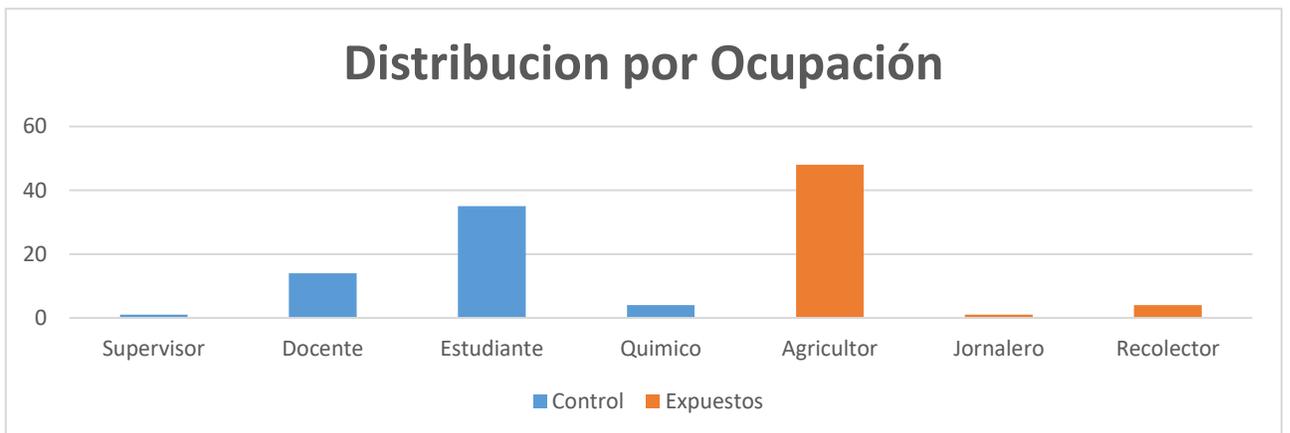
El intervalo con mayor porcentaje de la población expuesta son casados 68% y el porcentaje de mayor población control son solteros 61% (Figura 3).



Fuente: Propia

Figura 3. Distribución por Estado Civil de la población. EXPUESTA y CONTROL

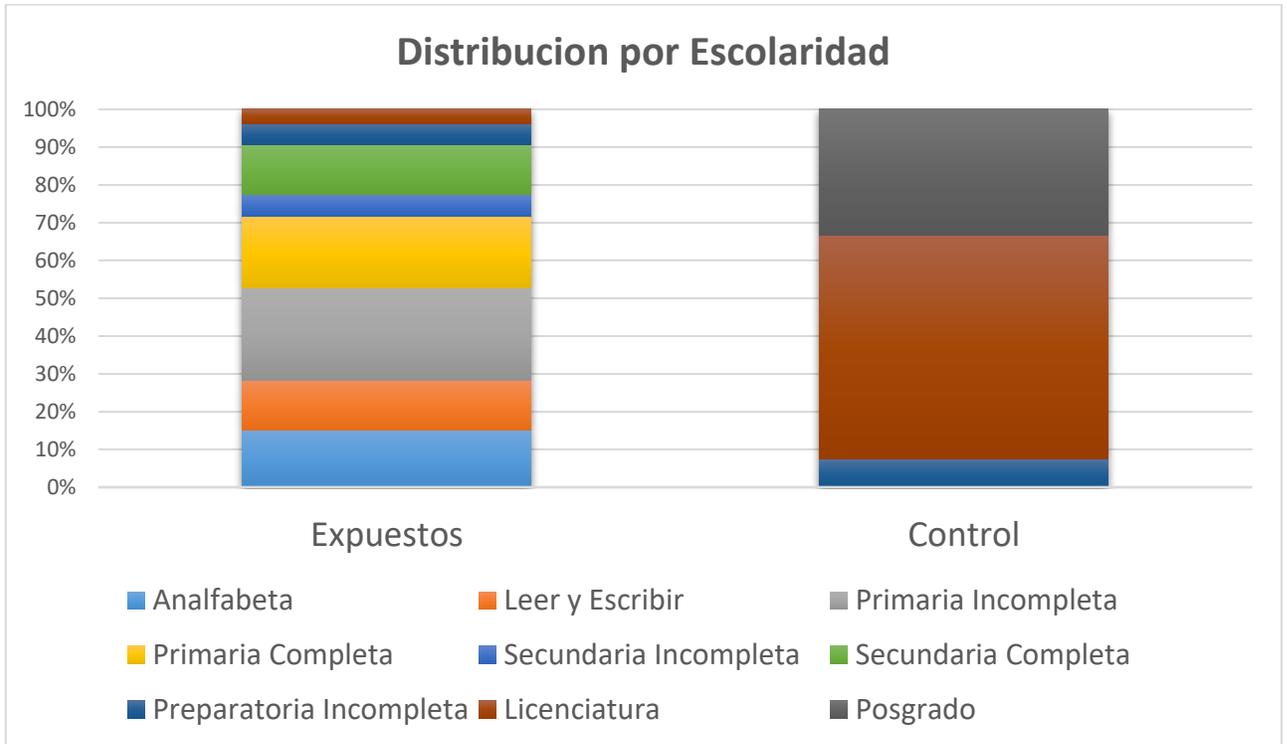
La población expuesta con mayor frecuencia en la distribución por ocupación es agricultor de 48 y la frecuencia mayor en población control es estudiante 35 (Figura 4).



Fuente: Propia

Figura 4. Distribución por Ocupación de la población. EXPUESTA y CONTROL

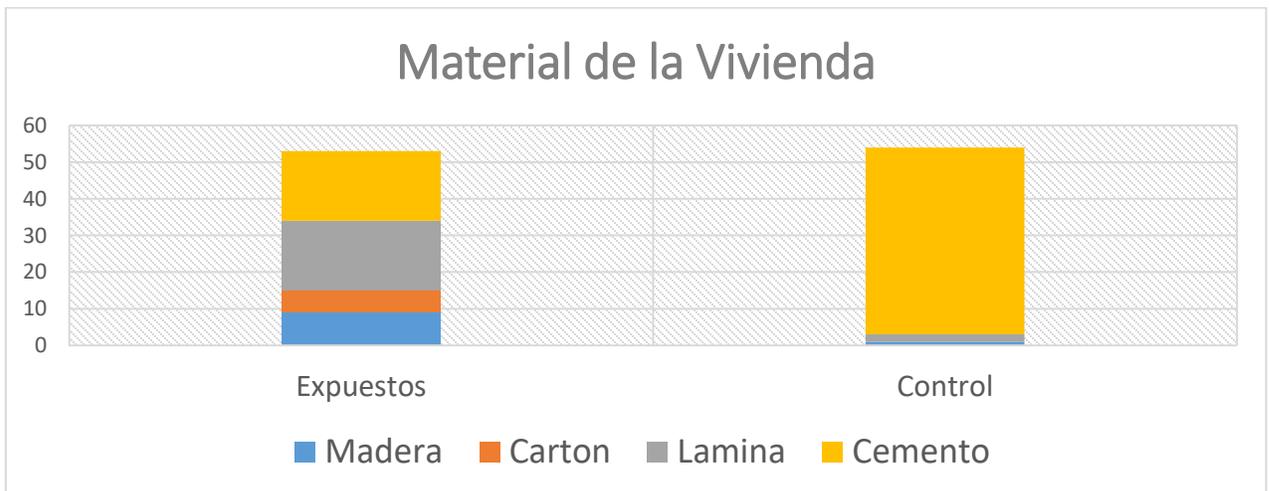
El intervalo con mayor frecuencia de distribución por escolaridad de la población expuesta son primaria incompleta, completa de 23 y la frecuencia mayor en población control es licenciatura 32 (Figura 5).



Fuente: Propia

Figura 5. Distribución por Escolaridad de la población Expuesta y Control.

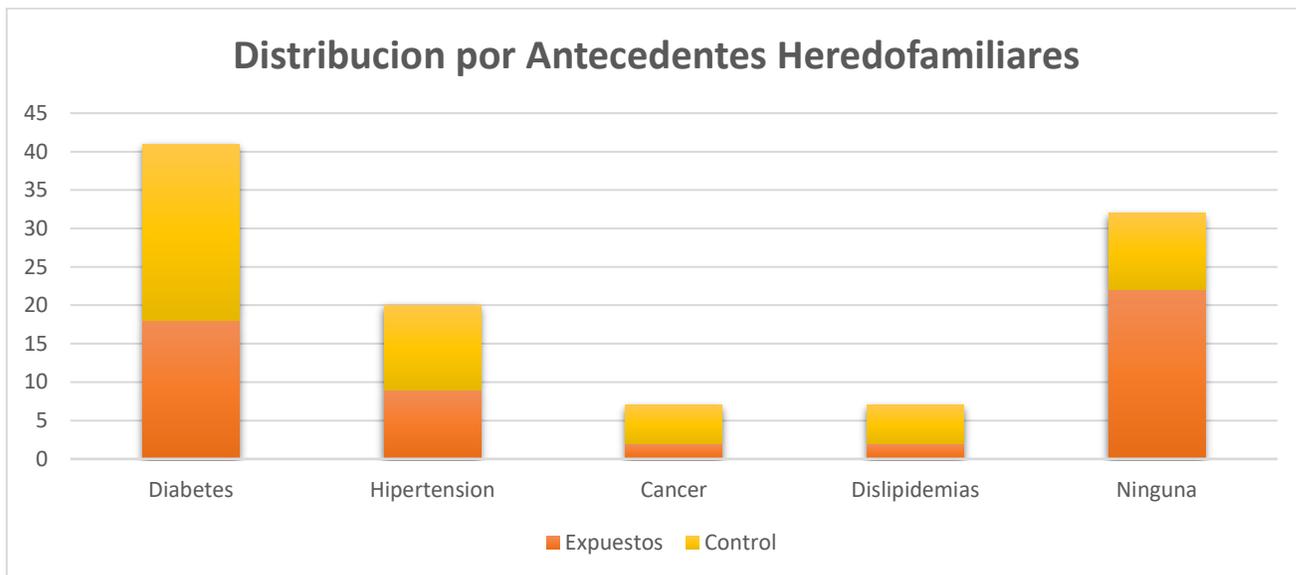
La distribución por características de la vivienda en población expuesta la mayoría de cemento y lámina y en la población control cemento (Figura 6).



Fuente: Propia

Figura 6. Distribución por Características de la vivienda en la población expuesta y control.

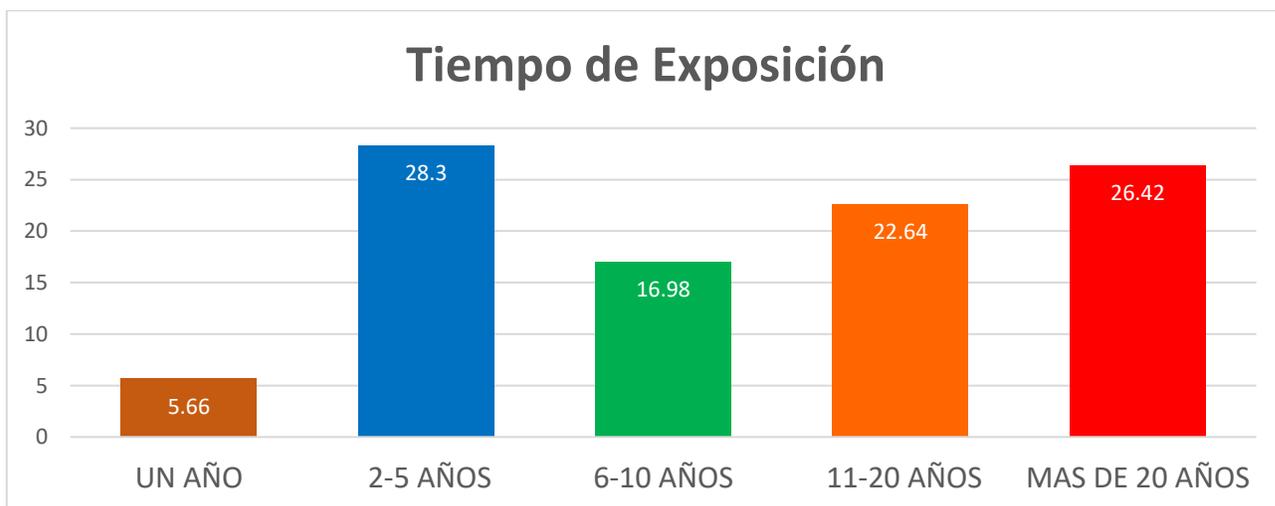
La población expuesta en la distribución por antecedentes heredofamiliares la mayor frecuencia refiere ninguna enfermedad y la población control diabetes (Figura 7)



Fuente: Propia

Figura 7. Distribución por Antecedentes Heredofamiliares de la población expuesta y control

La distribución de porcentajes más altos en cuanto a tiempo de exposición a los plaguicidas es de más de 5 años (Figura 8).



Fuente: Propia

Figura 8 Distribución por tiempo de exposición en la población expuesta.

Tabla 1 Conocimiento de plaguicidas, nombre e información de los riesgos.

Sabe que son los plaguicidas		Le han informado sobre el Riesgo	Nombre comercial de los Plaguicidas	Nombre Sustancia Activa de los Plaguicidas
SI	(73%)	(61%)	(83%)	(2%)
NO	(27%)	(39%)	(17%)	(98%)

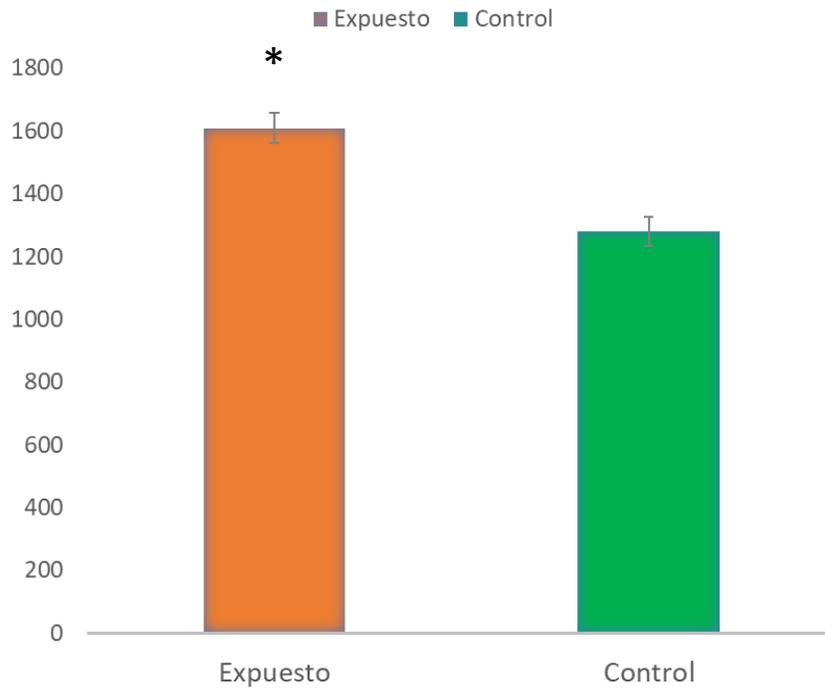
Fuente: Propia

Tabla 2 Capacitación sobre el uso de plaguicidas, utiliza equipo de protección, se considera en riesgo al utilizarlo y ha sufrido algún incidente al usarlos.

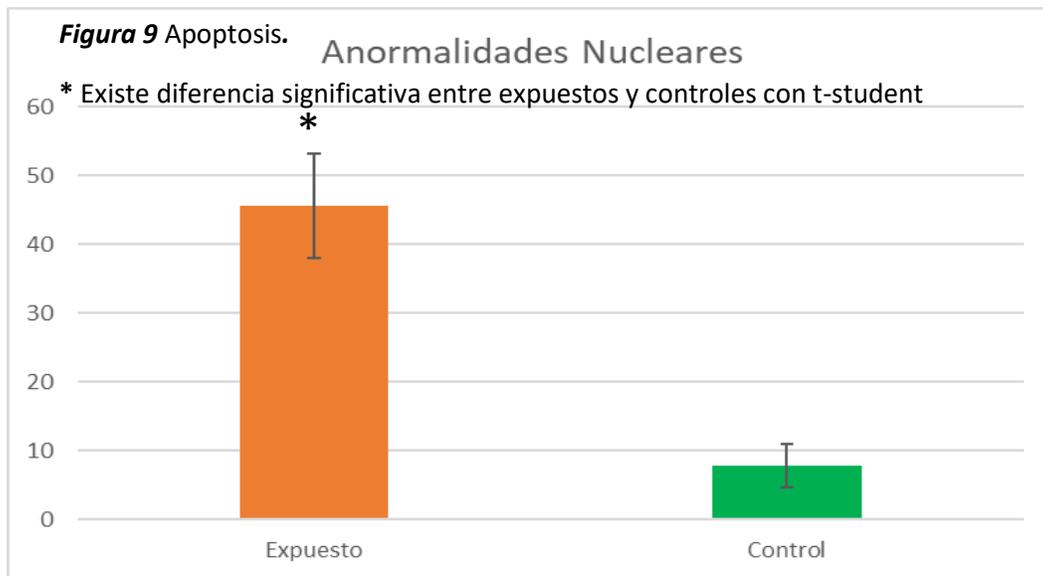
Recibido Capacitación sobre el uso de los plaguicidas		Utiliza Equipo de Protección	Cree usted que corre riesgo al usarlos	Incidente al usar plaguicidas Contacto con la piel Respirar vapores
SI	(26%)	(38%)	(94%)	(68%)
NO	(74%)	(62%)	(6%)	(32%)

Fuente: Propia

APOPTOSIS



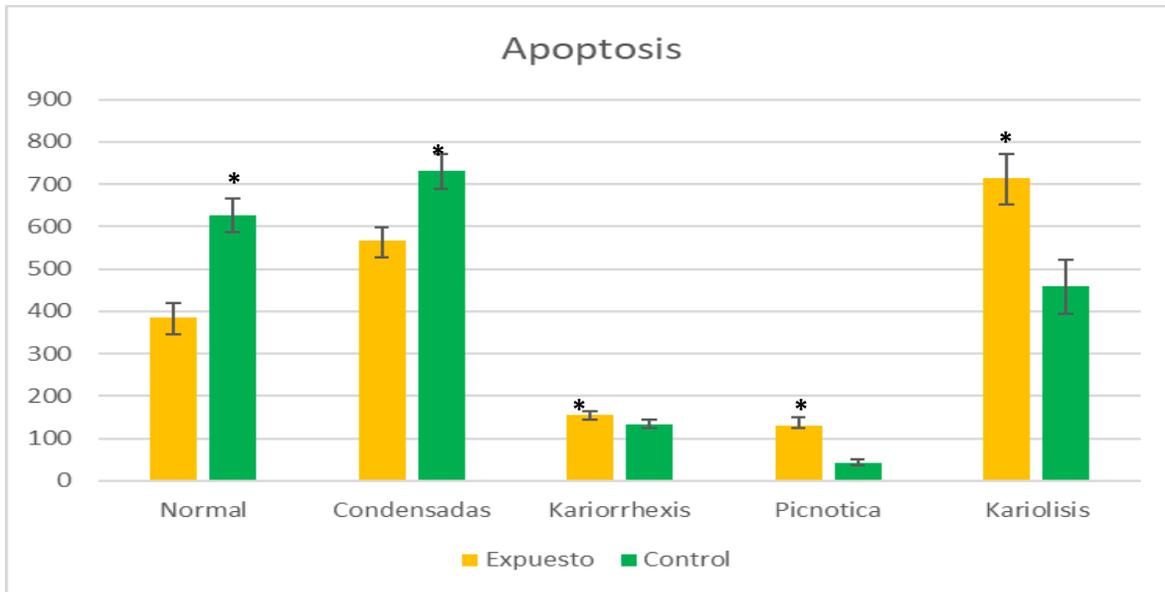
Fuente: Datos Propios



Fuente: Datos Propios

Figura 10 Anormalidades Nucleares.

* Existe diferencia significativa al comparar las dos poblaciones con t-student

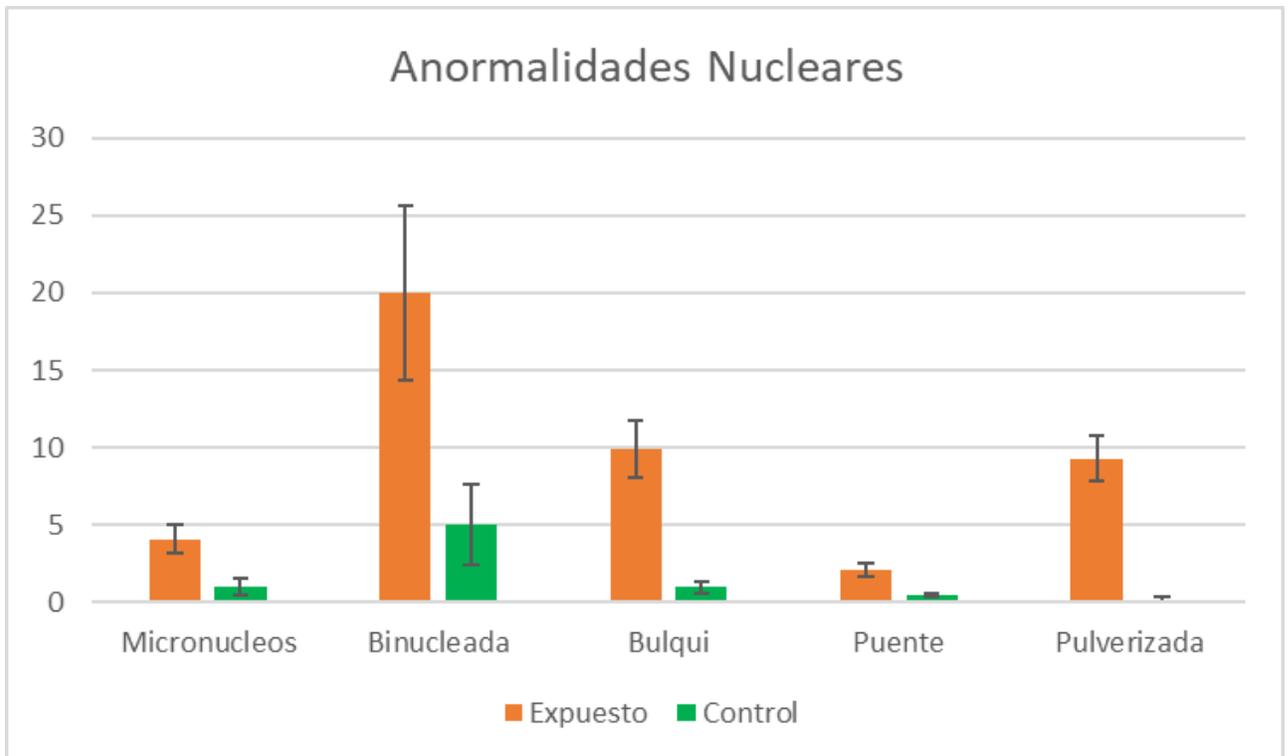


Fuente: Datos Propios

ee=(48.84) (46.50)

Figura 11 Clasificación en los diferentes tipos de apoptosis

* Existe diferencia significativa al comparar las dos poblaciones con t-student.



Fuente: Datos Propios

Figura 12 Clasificación en los diferentes tipos de Anormalidades Nucleares

* Existe diferencia significativa al comparar las dos poblaciones con t-student

XI DISCUSION

Los plaguicidas son ampliamente utilizados alrededor del mundo, estos productos contienen numerosos compuestos genotóxicos, (Piperakis, S. M. y Col. 2006). la exposición a agroquímicos es un problema importante de salud ambiental, (Moura, B. G., y Col. 2009), la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) y la Agencia de Protección Ambiental (EPA) clasifican a estos químicos como carcinógenos o mutágenos, (Costa, C. y Col 2007).

La comunidad de Cuaxtlahuacan, Guerrero es una zona agrícola, que se caracteriza por la presencia de para el cultivo de granos y hortalizas, la diversidad en los cultivos requiere del uso de diferentes plaguicidas para su mantenimiento, el periodo de fumigación en cada parcela está programado semanalmente de acuerdo al tipo de planta y plaga que puedan presentar, no obstante, la fumigación es constante, estas condiciones de exposición ambiental han sido descritas previamente.

La población de esta comunidad se encuentra en continua exposición, debido a que las parcelas se hallan aproximadamente a 100 metros de distancia de los hogares y escuelas, lo que resulta un peligro para la población, debido a que están sujetos a una exposición acumulativa de residuos de plaguicidas, el riesgo potencial de intoxicación crónica por la exposición a plaguicidas. El monitoreo de poblaciones con exposición ocupacional o ambiental para estimar el riesgo de daño a la salud, es ineludible (Moura, B. G., et; al 2009), al igual que el establecimiento de parámetros predictivos de cáncer y otras enfermedades degenerativas (Bolognesi, et; al 2011).

Lo anterior denota que efectivamente hay efecto genotóxico y citotóxico en los pobladores del grupo de agricultores, esto derivado de la exposición a los plaguicidas. Como aspecto fundamental de esta comparación respecto al grupo control.

Completa la discusión al menos unas 8 páginas si deben de salir, recuerda primero mencionar las condiciones sociodemográficas, resaltar resultados como la falta de capacitación y medidas preventivas, usos y costumbres

El riesgo de alteraciones citogenéticas, aumenta cuando el contacto es por vía oral (Holland *et al.* 2008), principalmente en países subdesarrollados donde los protocolos de protección no se siguen y se utilizan mezclas plaguicidas potencialmente tóxicos (Martínez-Valenzuela *et al.* 2007) lo que ha dado lugar a resultados controvertidos en la identificación de MN y AN en individuos expuestos directamente e indirectamente a plaguicidas (Bortoli *et al.* 2009).

XII CONCLUSIONES

Actualmente hay una creciente preocupación por los problemas de contaminación que se generan en los alrededores de la capital del estado de Guerrero, que son lugares productivos, que además están sujetos a dinámicas territoriales complejas, haciéndose cada vez más difícil para el pequeño productor ser competitivo. La adopción de prácticas sustentables puede contribuir al éxito del productor en el largo plazo. Esto es especialmente significativo en el productor agrícola, que pertenece al grupo más vulnerable, desde el punto de vista socioeconómico, y que cumple un rol muy importante, por su contribución con alimentos frescos y de calidad a los habitantes de la ciudad.

Se acepta la hipótesis de trabajo en la cual se plantea que si existe daño genotóxico y citotóxico en las células humanas de los agricultores expuestos a Plaguicidas. Se encontró un aumento significativo en la población expuesta en muerte celular y anomalías nucleares al compararse con el control como marcadores del daño celular provocado por el uso de plaguicidas. Un porcentaje elevado de la población refiere tener conocimiento de que son los plaguicidas y consideran que son dañinos para la salud y el medio ambiente pero no utilizan equipo de protección necesario y reportan ser usuarios de estos productos por más de 5 años.

Se identificó que un riesgo a la salud de los agricultores de la comunidad de Coaxtlahuacan está dado por el uso excesivo, permanente y manejo inadecuado de plaguicidas químicos, para el control fitosanitario de los cultivos, que habitualmente se usan desde hace muchos años, como el Carbofuradán y Cloruro de Dimetil. Las determinantes sociales evidentemente en la población expuesta son de suma importancia. Además es pertinente tener en cuenta, el ámbito marcado por la economía informal, cada vez más atomizado y desintegrado, en el cual se desenvuelven los agricultores de Coaxtlahuacan, y como la continuidad de su actividad está en riesgo, con importantes consecuencias para la sociedad en el mediano y largo plazo. Por lo que, la receta agronómica, no debería constituir un

elemento que profundice las relaciones sociales asimétricas entre productores, sino que debería ser una herramienta accesible, que contribuya a mejorar la trazabilidad de los alimentos y reducir los riesgos asociados al uso de plaguicidas.

XV RECOMENDACIONES

Una manera eficaz de controlar el daño es una monitorización constante de la población general (incluyendo familiares que no están directamente expuestos pero pueden resultar afectados de una manera indirecta) y de los individuos expuestos de la comunidad de Cuaxtlahuacan, para evaluar si la exposición prolongada se relaciona con la formación de MN y AN, e ir observando posibles efectos sobre la salud, debidos a la genotoxicidad.

- Los agricultores trabajan en el campo y lo hacen sin aplicar todas las medidas de bioseguridad (uso de equipos de protección personal), siendo necesario que desarrollen una cultura de protección para reducir los riesgos. Por su constante exposición, se sugiere el control médico periódico especialmente en la determinación de colinesterasa.
- Se recomienda realizar investigaciones complementarias para tomar muestras de agua de riego y de consumo humano para detectar la presencia de residuos de plaguicidas.
- El gobierno tanto municipal, estatal y federal debería impulsar proyectos sobre análisis del riesgo ambiental y evaluación de impactos generados por el uso y dispersión de agroquímicos, así como la implementación de políticas de bioseguridad para el manejo y disposición final de los desechos peligrosos producidos por la actividad agrícola.
- Debe existir una coordinación Interinstitucional entre las secretarías de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), de Economía (SE), de Medio Ambiente y Recursos Naturales (Semarnat) y de Agricultura y Desarrollo Rural (Sader), para realizar eventos

de capacitación integral, regular la comercialización, y velar por el cumplimiento de la Ley sobre la importación y distribución de plaguicidas.

XVI LIMITACIONES

El estudio tienen un carácter exploratorio, la muestra no es lo suficientemente representativa para generalizar los resultados, los hallazgos sugieren la existencia de daño genotóxico y citotóxico en población expuesta a plaguicidas, por lo que se considera la necesidad de ampliar la muestra, incluir población expuesta de otras localidades agrícolas del Estado.

Se plantea también el conocer el tiempo específico que se lleva trabajando con cada uno de los agroquímicos, las temporadas en que se utilizan, y si es que llegan a mezclar algún agroquímico con otro.

Otra de las limitantes del presente trabajo de investigación es que no se muestrearon a los familiares de los agricultores, ya que también de manera indirecta se encuentran expuestos, y sería muy relevante conocer los resultados de un muestreo a esta población tal vez también afectada por el mismo factor.



Pachuca de Soto, Hidalgo a 14 de noviembre del 2019

DRA. MA. DEL C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS
 INVESTIGADOR ADSCRITO
 INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD/ÁREA ACADÉMICA DE
 MEDICINA/MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

Asunto: DICTÁMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
 APROBACIÓN

Título del Proyecto:
 "Efecto genotóxico y citotóxico en células de epitelio oral por exposición a
 plaguicidas en población rural de Chilpancingo, Guerrero"
 Código asignado por el Comité: CEEI-043-2019

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las
 opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	No. y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Primero	Aprobado
Consentimiento informado	Primero	Aprobado

Este protocolo tiene vigencia de Enero de 2019 a Junio de 2020.
 En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al
 Comité un reporte del progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su
 vigencia.

ATENTAMENTE
 "AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

M.C.Esp. Adrián Moya Escalera
 Presidente



IMPRESIÓN

Circuito de Hacienda La Concepción s/n Carretera
 Pachuca-Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
 México, C.P. 42160
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 ext 4301, 4302
 direccion_icsa@uah.edu.mx



Carta de Consentimiento Informado

Nombre del Proyecto: Impacto de plaguicidas en salud y ambiente en comunidades vulnerables: una propuesta educativa de acción para la mitigación desde la sociedad civil.

Consentimiento Informado

La que suscribe L.E. Dayna Santiago Manzano alumna de segundo semestre de la Maestría en Salud Pública por la UAEH, que me está leyendo esta hoja, me está dando a conocer que se va a realizar una investigación de campo (en mi municipio y/o comunidad), me explica que el uso de plaguicidas sin el equipo de protección adecuado, puede causarme una intoxicación la cual la define como reacción causada por un veneno, o por la acción de una sustancia tóxica que puede poner en peligro la función o la vida, así como el daño a corto, mediano y largo plazo a mi persona, al medio ambiente de mi comunidad y el riesgo hacia los habitantes de la misma.

Propósito

El propósito de este estudio es conocer si la exposición a los plaguicidas se relaciona con el incremento de daño en el material genético de las células, en donde se pretende determinar si la exposición a estos químicos influye en el daño observable en las células epiteliales de la boca.

Beneficios

Se me explica, que no tendré un beneficio económico directo con mi participación en el estudio, sin embargo, los datos obtenidos serán usados para la generación del conocimiento científico.

Procedimiento

Para poder participar en el estudio, contestare un cuestionario diseñado para identificar riesgos en el uso de plaguicidas; Así como la toma de muestra de células de la boca, que es una técnica sin dolor que consiste a un raspado con abatelenguas de madera de la cara interior de ambas mejillas, para su posterior tinción y análisis.

Riesgos o molestias

Me han explicado que los riesgos son mínimos, no se me tomarán estudios de laboratorio que requieran muestras de sangre ni uso de jeringas, no se me tomarán rayos X, ni me pedirán que realice algún tipo de ejercicio; La sensación en la toma de muestra es la de un raspado en la parte interior de ambas mejillas mientras se desprenden las células, sensación sin dolor que puede durar por algunas horas, sin que esto provoque una lesión.

Confidencialidad

Me han explicado que, de aceptar participar en el estudio, los documentos que se llenen serán recolectados de manera anónima y confidencial, pero que sin embargo, en el análisis solo se utilizará una clave de identificación, mi nombre no será usado en ningún reporte de publicación al obtener los resultados de este estudio, no serán compartidos a la comunidad, al lugar donde labora ni serán entregados a personas ajenas a este estudio. Cumpliendo con las más estrictas medidas de confidencialidad y protección de datos de mí persona.

Mis derechos como participante

Sí Durante el curso de este estudio tengo dudas con respecto a la investigación yo puedo contactar a la Dra. María del Carmen Alejandra Hernández Ceruelos a los teléfonos 5539281779 ó 7172000 Ext. 4308.

Participación voluntaria

Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, nadie me está obligando o ejerciendo alguna presión para que entre en el estudio y si ya hubiera aceptado participar, pero de último momento me arrepiento, se lo haré a dar a conocer a los investigadores responsables del mismo para que no tomen en cuenta la información que yo les he dado.

Consentimiento voluntario

Me han leído cuidadosamente en qué consiste el estudio y me queda claro mi participación, todas las dudas que tengo ahora han sido aclaradas por la que suscribe L.E. Dayna Santiago Manzano y por la Dra. Ma del Carmen Alejandra Hernández Ceruelos, asimismo si en el futuro tengo más dudas, los investigadores aclararan todas mis posibles dudas o preguntas. Me ha quedado claro que soy libre

de abandonar el estudio en cualquier momento, sin problema alguno en la atención de mis beneficios de salud.

Yo el Sr. (Sra.) _____

acepto participar libre y voluntariamente en este estudio.

Firma _____ Fecha _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre _____ Nombre _____

Firma _____ Firma _____

Investigadores

L.E Dayna Santiago Manzano, Alumna de segundo semestre de la Maestría en Salud Publica.

Área Académica de Medicina

Instituto de Ciencias de la Salud

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Contacto:

7717092223

Cuestionario
"Estudio sobre riesgos para la salud en el uso de plaguicidas"

Folio: <input type="text"/>	Fecha de encuesta: <input type="text"/>
Datos del encuestado	
Ponga el numero correspondiente en la casilla según sea su caso.	
2: Edad: <input type="text"/> años.	3. Genero: 1. Hombre 2. Mujer <input type="text"/>
4: Ocupación: 1.Agricultor 2.Jornalero 3.Segador 4.Recolector 5.Productor 6.Capataz 7.Supervisor <input type="text"/>	
8.Otra: ¿cuál? _____	
5: Municipio donde vive: _____	
6. Comunidad a la que pertenece: _____	
7. Estado civil: 1.Soltero(a) 2.Casado(a) 3.Union Libre 4.Divorciado(a) 5.Viudo(a) <input type="text"/>	

8: Escolaridad: 1.Analfabeta 2.Sabe leer y escribir 3.Primaria incompleta 4.Primaria completa 5.Secundaria incompleta 6.Secundaria completa 7.Preparatoria incompleta 8.Preparatoria completa 9.Licenciatura incompleta 10. Licenciatura 11.Posgrado <input type="text"/>	
Cuestionario dirigido a trabajadores del campo	
Conocimiento de los plaguicidas y sus efectos en la salud	
1. Sabe que son los plaguicidas: 1.Si 2.No	<input type="text"/>
2. ¿Ha aplicado algún producto químico en su trabajo? 1.Si 2.No	<input type="text"/>
3. ¿Le han informado el riesgo de usar plaguicidas? 1.Si 2.No	<input type="text"/>
4. ¿Conoce el nombre comercial del plaguicida que usa? 1.Si 2.No	<input type="text"/>
En caso de conocerlo, escriba el nombre: _____	
5. En caso de no conocer el nombre comercial del producto explique él por qué: 1. Nunca ha preguntado 2.El producto no trae etiqueta. 3. Usted no prepara el producto antes de usarlo 4. Otro ¿cuál? <input type="text"/>	

<p>6. ¿Conoce el nombre de la <u>sustancia activa</u> del plaguicida que usa? 1.Si 2.No</p> <p>En caso de conocerlo, escriba el nombre: _____</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>7. En caso de no conocer el nombre de la sustancia activa del plaguicida, explique el por qué: 1. Nunca he preguntado 2.El producto no trae etiqueta 3. Usted no prepara el producto antes de usarlo</p> <p>4.Otro ¿cuál? _____</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>8. ¿Cómo adquiere los plaguicidas que utiliza? 1.Mercado local 2. Establecimiento especializado 3.Establecimiento con licencia 4. Se les proporciona en el día el responsable de la parcela 5. Compra/Venta entre vecinos 6. Otro ¿cuál? _____</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>9. ¿Ha recibido algún tipo de capacitación relativa al uso de plaguicidas? 1.Si 2.No</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>10. ¿Utiliza algún equipo de protección durante las actividades de <u>aplicación</u> del plaguicida? 1.Si 2.No</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>11. De no utilizar equipo de protección ¿cuales son sus razones? puede elegir más de una opción, sí si usa salte a la siguiente pregunta. 1.No <u>sabía</u> que necesitaba <u>protección</u>() 2.No se me proporciona() 3.No <u>se</u> <u>donde</u> conseguirla() 4. Me estorba al hacer mis labores() 5.Es muy caro() 6.No lo necesito() 7.No me siento mal al usar plaguicida()</p> <p>8.Otra ¿cual? _____</p>	
<p>12. ¿Qué equipo de protección utiliza? Marque todo el equipo que usa, puede marcar más de uno, puede agregar otros: 1.<u>Guantes</u>() 2.<u>Botas</u>() 3.<u>Delantales</u>() 4.<u>Trajes de protección</u>() 5. <u>Gafas</u>() 6.<u>Máscara respiratoria</u>() 7.<u>Mascarilla antipolvo</u>()</p> <p>8.Otros¿cuales?: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>13. ¿Trabaja en equipos de 2 o más personas en el uso y riego de plaguicidas? 1.Si 2.No</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

14. En caso de que sí trabaje en equipo ¿su/sus compañero/compañeros usan equipo de protección? 1.Sí 2.No

15. Si sus compañeros no usan equipo de protección ¿cuáles son sus razones? puede elegir más de una opción, si sí usa salte a la siguiente pregunta. 1.No sabía que necesitaba protección() 2.No se me proporciona() 3.No se puede conseguirla() 4. Me estorba al hacer mis labores() 5.Es muy cara() 6.No la necesito() 7.Solo quien usa el plaguicida es quien usa el equipo() 7.No me siento mal al usar plaguicida()

8.Otra
¿cual?

16. Si sus compañeros sí usan equipo de protección ¿Qué equipo de protección utiliza? Marque todo el equipo que usa, puede marcar más de uno, puede agregar otros: 1.Guantes() 2.Botas() 3.Delantales() 4.Trajes de protección() 5. Gafas() 6.Máscara respiratoria() 7.Mascarilla antipolvo() 8.Otros
¿cuales?:

17. ¿Cree usted que corre riesgos al usar plaguicidas? 1.Sí 2.No

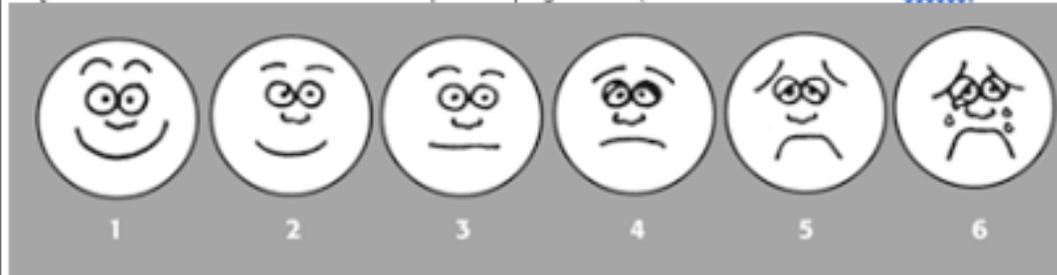
18.Si su respuesta anterior fue no, explique brevemente el por que:

19. ¿Sabe usted lo que es una intoxicación por plaguicidas? 1.Sí 2.No

20. ¿Ha tenido algún incidente relacionado con el uso de estos productos? puede seleccionar más de uno o agregar otros: 1. Contacto con la piel() 2. Respira los vapores() 3.Come la sustancia() 4.Contacto con los ojos() 5. Ninguno() 6. otros()
¿cuales?:

21.Después de ese incidente o incluso después de un día normal en su trabajo ¿ha tenido uno o más de los siguientes síntomas? (puede elegir más de uno) 1.Dolor de cabeza() 2.Mareos() 3.Náuseas() 4.Vómitos() 5.Dolor de estomago() 6.Sudores() 7.Dificultad para respirar() 8.Salivacion o no poder contener la saliva en la boca 9.Convulsiones() 10.Otros()
¿diga
cuales?

22.¿Cómo se siente mientras utiliza o manipula los plaguicidas? (encierre el numero en un círculo)



Donde:

1.Me siento muy Bien 4.Me siento algo mal 6: Me siento muy mal

23. En caso de haber tenido síntomas, ¿acudió a revisión al Centro de salud o al doctor?: 1.Sí 2.No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
24. De haber tenido los síntomas ya descritos y acudió a revisión por personal de salud, ¿dónde fue tratado? 1.Su casa() 2. Centro de Salud 3. Médico de cabecera() 4.Hospital() 5.No recibí tratamiento() 6.No he tenido síntomas()
25. ¿Por cuál personal de la salud fue atendido? 1.Médico 2.Enfermera 3.Paramédico 4.No recibí atención 5.No he necesitado atención <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 6.Otro ¿cuál?(señale todo el personal que lo atendió)
26. De haber recibido tratamiento ¿qué tratamiento recibió? 1.Lo desconozco 2.Solo para los síntomas 3.Requerí hospitalización 4.No recibí tratamiento <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
27. Se somete a alguna revisión médica de rutina o de seguimiento médico relacionado con el uso de plaguicidas? 1.Sí 2.No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
28. En caso de someterse a revisiones médicas relacionado al uso de plaguicidas, diga cada cuando: _____
Condiciones de uso del producto
1. ¿Cuántos años lleva trabajando/utilizando plaguicidas? _____
2. ¿Qué tipo de aspersor utiliza? 1.De presión de aire 2.De aerosol 3.Tipo bomba 4.Tipo de riego 5.Pulverizador de mochila 6.Pulverizador manual 6.Desconoce el tipo de aspersor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 7.Otros ¿Cuales? (como usted lo conozca) _____
3. ¿Qué capacidad tiene el deposito del equipo? 1.Desconoce. 2.Indique las unidades <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Utilice la unidad que usted conozca (litros, galones, tazas, etc) _____
4. ¿Qué cantidad de plaguicida aplica por hectárea? (o por jornada de trabajo 1.Desconoce 2.Otros ¿cuales? utilice las unidades que usted conozca (litros, galones, tazas, etc): _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. En cuanto a la presentación del plaguicida 1.El plaguicida está listo para usarse 2, Hay que diluir el plaguicida 3. Hay que darle cualquier otro tratamiento al plaguicida ¿cuál? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____
6. En caso de diluir el plaguicida, indique la cantidad de plaguicida empleada por cada litro de agua (puede usar las medidas de plaguicida y/o las medidas de agua que conozca) _____

Percepción de riesgos para el medio ambiente	
7. ¿Hay alguna fuente de agua (pozo, arroyo, río, ojos de agua, norias)? 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
En caso de contar con una fuente de agua, especifique: _____	
8. ¿A qué distancia está la fuente de agua de los terrenos a los que se le aplica plaguicida? Use las unidades que usted conozca (metros, kilómetros, varas, pasos, etc): _____	
9. ¿Para qué se utiliza la fuente de agua? (riego, fuente para consumo humano, fuente para consumo del ganado, etc) _____	
10. ¿En su opinión los plaguicidas son un peligro para el medio ambiente? 1. Si 2. No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11. ¿Según su respuesta anterior de una breve explicación de por qué (si/no) el plaguicida es dañino para el ambiente	
Sugerencias y recomendaciones	
12. Formule una sugerencia/recomendación, relativas al uso de plaguicidas (Ej. conferencias, información de equipo, información de riesgos, opinión personal, etc)	

¡Gracias!

CUESTIONARIO

"Efecto Gentoxico de los Plaguicidas en células Humanas" Folio n.º /_/_/_/_/

1. DATOS DEL ENCUESTADO

1. Edad /_/_/

2. Sexo M /_/_/ F /_/_/

3. Antigüedad Laboral: 1. 0-6 meses /_/_/
2. 7-11 meses
3. 1-3 años
4. 4 o más años

4. Características de la vivienda:

1. Madera 2. Cartón 3. Lamina 4. Cemento

/_/_/

5. Número de personas que viven en su domicilio: 1. Dos 2. Tres 3. Cuatro 4. Cinco o más

/_/_/

6. Antecedentes heredofamiliares: 1. Diabetes mellitus 2. Hipertensión Arterial 3. Cáncer 4. Dislipidemias

/_/_/

2. ESTILOS DE VIDA

1. ¿Actualmente fuma? 1. Si 2. No

/_/_/

2. En caso positivo ¿cuantos por día? 1. uno a cinco 2. Seis a diez 3 diez o más

/_/_/

3. ¿Le han tomado radiografías en el último mes? 1.Si 2.No

/_/_/

4. ¿Usted consume bebidas alcohólicas? 1.Si 2.No

/_/_/

5. Con que frecuencia 1. Diario 2. Una vez por semana 3. Ocasionalmente

/_/_/

6. ¿Qué tipo de bebida? 1. Cerveza 2. Licor 3. Ron 4. Wiskey 5. Brandy 6. Tequila 7. Mezcal 8. Vodka 9. Vino

/_/_/

7. Tiene usted aftas, granos o úlceras en boca o lengua? 1. Si 2.No

/_/_/

8. ¿Recibió una vacuna en el último mes? 1.Si 2. No

/_/_/

9. ¿Está expuesto(a) a solventes en su trabajo? 1) Si 2) No

/_/_/

10. ¿Cuáles? 1) Cloroformo 2) Eter 3) Hexano 4) Tiner 5) Gasolina 6) Cemento 7) Otro_____

/_/_/

11. ¿Está expuesto(a) a pesticidas en su trabajo? 1) Si 2) No

/_/_/

12. ¿Hace cuánto fue diagnosticado(a) con síndrome metabólico?

/_/_/

13. Tiene algún tipo de control con medicamentos? 1) Si 2) No

/_/_/

14. ¿Qué medicamentos toma para el control de nivel de azúcar? _____

15. ¿Qué medicamentos toma para el control de la presión arterial? _____

16. ¿Qué medicamentos toma para el control de colesterol y triglicéridos? _____

17. ¿Sigue una dieta para el control de su azúcar? 1) Si 2) No

/_/_/

18. ¿Hace ejercicio? 1) Si 2) No

/_/_/

19. ¿Qué tipo de ejercicio? _____

20. ¿Cuánto tiempo al día? _____

Gracias por su participación.

LECTURAS Y CLASIFICACION DE POBLACION EXPUESTA Y CONTROL.

FOLIO	Normal	Condensada	Kariorraxis	Pictonica	Kariolisis	Micronucleos	Binucleada	Bulqui	Puente	Otra
001	188	241	214	148	1192	1	8	4	0	4
002	343	324	169	402	723	3	13	9	4	10
003	238	847	136	76	666	0	0	34	0	0
004	235	429	119	51	1160	2	0	4	0	0
005	68	648	187	56	1009	14	5	2	0	11
006	240	557	202	132	855	0	0	0	0	14
007	472	1148	159	147	43	13	4	5	3	6
008	475	722	139	66	585	1	0	2	0	10
009	101	299	78	26	1479	2	5	2	0	8
010	470	977	219	48	256	0	4	22	4	0
011	326	677	220	126	634	2	7	2	2	4
012	393	706	206	64	624	0	0	4	0	3
013	523	664	174	29	609	0	0	0	0	1

014	953	581	116	19	321	3	6	1	0	0
015	807	653	79	74	269	0	69	22	0	27
016	407	224	98	49	1185	0	25	2	2	8
017	640	650	69	101	505	9	13	11	2	0
018	221	496	145	51	1081	0	2	0	4	0
019	759	623	49	166	118	0	231	41	0	13
020	914	620	57	12	391	1	2	0	0	3
021	169	490	88	92	1141	3	5	0	1	11
022	102	197	54	3	1644	0	0	0	0	0
023	202	383	47	56	1266	5	11	3	0	27
024	520	932	148	172	173	10	0	2	11	32
025	110	385	165	260	1048	11	5	1	2	13
026	109	499	74	97	1204	5	3	4	1	4
027	520	861	226	76	310	1	5	0	0	1
028	390	423	184	390	504	4	56	33	13	3

029	453	801	221	74	446	1	2	2	0	0
030	465	430	81	101	777	2	112	9	2	21
031	503	882	252	157	157	22	10	6	1	10
032	773	554	183	60	370	1	40	13	0	6
033	229	453	35	34	1246	0	2	0	1	0
034	316	689	207	42	741	0	1	0	0	4
035	795	443	116	55	454	0	79	34	1	23
036	177	544	140	108	1000	0	0	1	4	26
037	365	670	276	45	642	0	2	0	0	0
038	48	81	302	402	1125	1	7	8	1	25
039	147	511	171	76	1071	5	5	5	2	7
040	730	664	147	6	424	2	10	7	1	9
041	113	369	217	178	1018	11	22	59	1	12
042	173	250	148	179	1161	2	13	17	4	53
043	133	673	119	779	238	0	16	34	6	2

044	283	435	99	313	652	10	151	23	17	17
045	803	692	180	142	101	30	27	18	6	1
046	238	693	244	289	463	25	5	16	10	17
047	656	650	176	30	483	0	0	3	0	2
048	368	478	120	13	1015	0	4	0	0	2
049	411	681	310	281	246	4	28	34	3	2
050	813	711	244	22	194	4	8	1	1	2
051	194	855	183	42	701	0	19	6	0	0
052	44	138	95	114	1562	12	5	2	0	28
053	283	502	102	442	622	0	14	17	4	14
CONTROL										
054	566	368	63	0	1003	0	0	0	0	0
055	420	863	226	27	454	1	9	0	0	0
056	475	723	171	15	616	0	0	0	0	0
057	486	1175	210	14	113	0	1	1	0	0

058	874	736	103	116	160	6	3	2	0	0
059	696	712	125	56	409	0	0	2	0	0
060	552	1030	121	27	265	0	0	3	2	0
061	559	1123	123	34	154	0	5	2	0	0
062	107 4	727	46	41	106	0	5	1	0	0
063	508	906	80	15	487	0	4	0	0	0
064	894	848	90	46	107	0	12	1	2	0
065	653	737	74	28	467	29	10	0	2	0
066	823	732	97	164	172	4	8	0	0	0
067	876	583	117	5	416	0	0	0	0	3
068	422	1241	114	12	207	0	4	0	0	0
069	469	1141	260	12	108	0	6	4	0	0
070	862	831	17	67	213	0	2	5	3	0
071	411	959	244	119	265	1	0	0	1	0
072	981	844	25	59	85	0	5	0	1	0

073	571	330	312	0	787	0	0	0	0	0
074	534	491	112	8	855	0	0	0	0	0
075	249	617	211	89	832	0	0	1	0	1
076	353	798	58	15	772	0	4	0	0	0
077	669	524	105	133	402	3	140	19	0	5
078	500	791	189	98	421	0	0	1	0	0
079	652	646	93	4	605	0	0	0	0	0
080	742	397	112	0	748	0	0	0	0	1
081	597	1054	257	46	40	2	3	1	0	0
082	130 3	303	144	4	235	3	2	1	5	0
083	585	1125	162	16	109	0	2	1	0	0
084	458	939	218	89	294	0	2	0	0	0
085	826	922	148	21	76	2	1	2	2	0
086	609	1199	106	10	70	1	3	1	1	0
087	0	0	1	3	1996	0	0	0	0	0

088	118	86	147	0	1649	0	0	0	0	0
089	0	5	1	4	1990	0	0	0	0	0
090	519	914	119	21	422	2	2	1	0	0
091	551	1025	107	30	284	0	3	0	0	0
092	674	797	124	57	343	1	0	0	3	1
093	0	2	0	1	1993	0	0	0	0	4
094	416	839	276	66	403	0	0	0	0	0
095	584	926	256	115	119	0	0	0	0	0
096	884	589	127	224	169	0	6	0	1	0
097	109 8	417	82	2	391	0	10	0	0	0
098	627	745	27	15	584	1	1	0	0	0
099	123 3	583	76	10	98	0	0	0	0	0
100	663	855	134	106	243	0	2	1	1	0
101	640	522	331	26	467	0	13	1	0	0
102	946	719	154	1	178	0	0	1	1	0

103	105 6	542	112	0	290	0	0	0	0	0
104	266	1034	273	0	427	0	0	0	0	0
105	921	756	73	115	126	0	5	4	0	0
106	392	957	220	172	257	0	1	0	1	0
107	932	731	84	0	252	0	1	0	0	0

XIV BIBLIOGRAFIA

1. Albertini, R.; Anderson, D.; Douglas, G.; Hagmar, L.; Hemminki, K. & Merlo, F. Et Al. (2000). IPCS Guidelines for the Monitoring of Genotoxic Effects of Carcinogens in Humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat Res*; 463(2):111–172.
2. Pastor S. Biomonitorización citogenética de cuatro poblaciones agrícolas europeas, expuestas a plaguicidas, mediante el ensayo de micronucleos. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2002:1, 5 – 7.
3. Castillo L, Chaverri F. Manual de plaguicidas, guía para América Central. Costa Rica. 1995: 7 – 9.
4. Kremlin R. Plaguicidas modernos y su acción bioquímica. 5ta. ed. México. 1992:13 – 18.
5. Holsapple MP. Autoimmunity by pesticides: a critical review of the state of the science. *Toxicol Lett*. 2002: 127, 101-109.
6. Cervantes M.R. y col. Diagnóstico, Tratamiento y prevención de intoxicaciones agudas por plaguicidas; Proyecto PLAGBOL, La Paz - Bolivia, 2003: 9 – 14.
7. Huici O. El mundo de los plaguicidas. Fundamentos técnicos para el uso y manejo correcto de plaguicidas. 2ª. ed . Bolivia. 2007: 1 – 7
8. Bolognesi C., Abbondandolo A, Barale R, Casalone, y col. Age related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1997: (6) 249 – 256.
9. Bonassi S., Norppa H., Ceppi M., Strongberg U., Vermeulen R., Znaor A., Cebulska-Wasilewska A., Fabianova E., Fucic A., Gundy S., Hansteen I.L., Knudsen L.E., Latzuka J., Rossner P., Sram R.J. y Boffeta P. (2008). Chromosomal aberrations frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22,358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29, 1178-1183.
10. Escriche, I. Toxicología Industrial de Alimentos, Universidad Politécnica de Valencia, España. 1996:56

11. Czeizel A, Kira 'Y J, Ruzicska P. Proceedings. Studies on chromosomal mutations in workers producing organophosphate insecticides. *Mutat. Res.* 1975: (29)279.
12. Garcia, J. *Introducción a los Plaguicidas*, San José, Costa Rica. 1997:23 – 26.
13. WHO. *Public Health impact of Pesticides Used in Agriculture*. Ginebra: WHO 1990.
14. WHO (2007). *Bull World Health Organization* vol. 85n.7 Ginebra Jul. 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S004296862007000700015> 22/06/2013.
15. Selfa, Jesús, y Jorge Luis Anento. 1997. *Plagas agrícolas y forestales*. Bol. S.E.A. Vol. 20, pp: 75-91.
16. Romero, Felipe. 2004. *Manejo Integrado de Plagas: Las bases, los conceptos su mercantilización*, México. Colegio de Postgraduados: Instituto de Fitosanidad, Montecillo. 103 p.
17. Ferrer A. *Intoxicación por plaguicidas*. ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (Supl. 1) 155-171.
18. Mateuca R.A., Decordier I. y Kirsch-Volders M. (2012). *Cytogenetics methods in human biomonitoring: principles and uses*. En: *Genetic toxicology: principles and methods, methods in molecular biology*. (J.M. Parry y E.M. Parry, Eds.). Springer, pp. 305-333.
19. Hagmar I., Stromberg U., Bonassi S., Hansteen I., Knudsen I.E., Lindholm C. y Norppa H. (2004). *Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts*. *Cancer Res.* 64, 2258-2263.
20. Norppa H. y Falck G. (2003) *What do human micronuclei contain?* *Mutagenesis.* 18, 221-233.
21. Vaglenov A., Laltchev S., Petkova V., Pavlova S. y Marcos R. (2001). *Occupational exposure to lead and induction of genetic damage*. *Environ. Health Perspect.* 109, 295-298

22. Stich H., San R. y Rosin M.P. (1983). Adaptation of the DNA repair and micronucleus test to human cell suspensions and exfoliated cell. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 407, 93-105.
23. Stich H. y Rosin M.P. (1984). Micronuclei in exfoliated human cells as tool for studies in cancer risk and cancer intervention. *Cancer Lett.* 22, 241-253.
24. Rosin M.P. y Gilbert A. (1990). Modulation of genotoxic effects in humans. *Environ. Mutagen.* 245, 351-359.
25. Lee T.K., Allison R.R., O'Brien K.F., Naves J.L., Karlsson U.L. y Wiley A.L. (2002) Persistence of micronuclei in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy. *Radiat. Res.* 157, 678-684.
26. Clare M.G., Lorenzon G., Akhurst L.C., Marzin D., van Delft J., Montero R., Botta A., Bertens A., Cinelli S., Thybaud V. y Lorge E. (2006). SFTG international collaborative study on in vitro micronucleus test. II. Using human lymphocytes. *Mutat. Res.* 607, 37-60
27. Zhang W., Jiang F. y Feng Ou J. (2011). Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci.* 1, 125-144.
28. Kishi M. y Ladou J. (2001). International pesticide use. *Int. J. Occup. Environ. Health* 7, 259-265.
29. Lozier M., López Montoya J.F., del Rosario A., Pintor Martínez E., Fuertes L., Cook T. y Sanderson W. (2013). Personal air sampling and risk of inhalation exposure during atrazine application in Honduras. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 86, 176-188.
30. Albert L.A. (2005). Panorama de los plaguicidas en México. *Rev. Toxicol.* [en línea]. <http://www.sertox.com.ar/retel/n08/01.pdf> 19/06/2013.
31. Cortés-Genchi P., Villegas-Arrizón A., Aguilar-Madrid G., Paz-Román M.P., Maruris-Reducindo M. y JuárezPérez C.A. (2008). Síntomas ocasionados por plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 46, 145-152
32. García-Gutiérrez C. y Rodríguez-Meza G. D. (2012). Problemática y riesgo ambiental por el uso de plaguicidas en Sinaloa. *Ra Ximhai* 8, 1-10.
33. AMIFAC (2012). Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria, A.C. <http://www.amifac.org.mx/medioambiente.html> 28/06/2013

34. Lazalde- Ramos B., Zamora-Pérez A., Sosa-Macías M., Guerrero-Velázquez C., Zúñiga-González M. (2012) DNA and oxidative damages decrease after ingestion of folic acid in patients with Type 2 Diabetes. *Archives of Medical Research* 43 (6): 476-481.
35. Holland N., Bolognesi C., Kirsh-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmuller S., Fenech M. (2008) The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research* 659:93-108.
36. DGE (2010). Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2010. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México. México. [en línea] http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html 26/06/2013.
37. Rios B. Juan Carlos. (2010) Biomonitorización de plaguicidas: ¿Una necesidad del país? *Rev. Med Chile*; 138:515-518
38. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). (2015). FAOSTAT [en línea]. <http://www.fao.org/faostat/en/#home> 03/02/
39. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). (2017). FAOSTAT [en línea]. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/EP> 03/02/17
40. Dirección General de Epidemiología (DGE). (2017). Anuario de Morbilidad 1984-2016[en línea]<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> 02/02/2017
41. Garcia J. Hernandez et al. Estado Actual de la investigación sobre plaguicidas en Mexico. *Rev. Int. Contam. Ambie.* 34 (Especial sobre Contaminación y Toxicología por Plaguicidas (CTP) 29-60, 2018 DOI: 10.20937/RICA.2018.34. esp01.03
42. Oerke E.C. (2006). Crop losses to pests. *J. Agric. Sci.* 144 (1), 31-43. DOI: 10.1017/S0021859605005708
43. Harsimran K.G. y Harsh G. (2014). Pesticides: environmental impacts and management strategies. En: *Pesticides-toxic aspects* (M.L. Larramendy y S. Soloneski, Eds.). Intech, Rijeka, Croacia, pp. 187-230. DOI: 10.5772/57399

44. Albert L.A. (2015). Panorama de los plaguicidas en México [en línea]. <http://alef.mx/el-jarocho-cuatico49-los-plaguicidas-en-mexico/> 17/04/2017.
45. SAGARPA (2015a). III Informe de labores 2014-2015. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación [en línea]. http://www.sagarpa.gob.mx/Transparencia/POT_2015/FRACCION_X/3er_Informe_de_Labores_Sagarpa_2015.pdf 17/04/2017.
46. Fritz B.K., Hoffmann W.C., Bagley W.E. y Hewitt A. (2011). Field scale evaluation of spray drift reduction technologies from ground and aerial application systems. *Journal of ASTM International* 8 (5), 1-11. DOI: 10.1520/JAI103457
47. Butler-Ellis M.C., van de Zande J.C., van den Berg F., Kennedy M.C., O'Sullivan C.M., Jacobs C.M., Fragkoulis G., Spanoghe P., Gerritsen-Ebben R., Frewer L.J. y Charistou A. (2016). The BROWSE: model for predicting exposures of residents and bystanders to agricultural use of plant protection products: an overview. *Biosystems Eng.* 154, 92-104. DOI: 10.1016/j.biosystemseng.2016.08.017
48. Alatorre-Rosas R., Bravo-Mojica H., Leyva-Vásquez J.L. y Huerta P. A. 2014. Manejo Integral de Plagas. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, Estado de México. <http://www.sagarpa.gob.mx/desarrolloRural/Documents/fichasaapt/Manejo%20integrado%20de%20plagas.pdf>; Fecha de consulta: 22-XI-2015
49. Rocha-Estrada J.G., García-Carreño F.L. 2008. Insecticidas clásicos y biopesticidas modernos: avances en el entendimiento de su mecanismo de acción. *Biotechnología*. 12(1): 50-62.
50. Terry, A.V., Jr 2012. Functional Consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacol Ther*, 134, 355-65
51. S. Gómez-Arroyo et al 2013. Riesgo Genotóxico por la exposición Ocupacional a Plaguicidas en América Latina.
52. Bolognesi, C., Knasmueller S., Nersesyan A., Thomas P., Fenech M. 2013. "The HUMNx1 scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay-An update and expanded photogallery". *Mutation Research/Fundamental Mechanism of Mutagenesis* 753:100-113.

53. Gómez-Meda, B.C., Zúñiga-González, G.M., Sánchez-Orozco, L.V. et al. *Environ Monit Assess* (2017) 189: 522. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6237-3>
54. Tolbert, P. E.; Shy, C. M. & Allen, J. W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff users. *Am. J. Epidemiol.*, 134(8):840-50, 1991.
55. Thomas, P.; Holland, N.; Bolognesi, C.; Kirsch-Volders, M.; Bonassi, S.; Zeiger, E.; et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.*, 4(6):825-37, 2009.
56. Shi, Q. & King, R. W. Chromosome nondisjunction yields tetraploid rather than aneuploid cells in human cell lines. *Nature*, 437(7061):1038-42, 2005
57. Abramsson-Zetterberg L, Grawé J, Zetterberg G. 1999. "The micronucleus test in rat erythrocytes from bone marrow, spleen and peripheral blood: the response to low doses of ionizing radiation, cyclophosphamide and vincristine determined by flow cytometry". *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanism of Mutagenesis* 423:113-124.
58. Asano, N, Katsuma Y, Tamura H, Higashikuni N and Hayashi M. 1998. "An automated new technique for scoring the rodent micronucleus assay: computerized image analysis of acridine orange supravivally stained peripheral blood cells". *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanism of Mutagenesis* 409:149–154.
59. Boller, K. J., Schmid W.K.. 1970. "Chemical mutagenesis in mammals. The Chinese hamster bone marrow as an in vivo test system. Hematologic findings after treatment with Trenimon ". *Human genetics* 1:35–54.
60. Crasta, K., Ganem N., Dagher R., Lantermann A.B., Ivanova, E., Pan Y., Nezi L., Protopopov A., Chowdhury D., Pellman D. 2012. "DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis". *Nature* 482:53-60.
61. Piperakis, S. M., Kontogianni, K., Piperakis, M. M., Marcos, R., & Tsilimigaki, S. (2006). Effects of pesticides on occupationally exposed humans. *TheScientificWorldJOURNAL*; 6: 1211-1220.
62. Moura, B. G., Barbieri, A. M., & Basso, S. L. (2009). Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: Micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. *Mutation Research*. 675: 1-4.

63. Costa, C., Silva, S., Coelho, P., Roma-Torres, J., Teixeira, J. P., & Mayan, O. (2007). Micronucleus analysis in a Portuguese population exposed to pesticides: Preliminary survey. *Int. J. Hyg. Environ.-Health.*; 210: 415–418.
64. Thomas, P., and Fenech, M. (2011) Buccal Micronucleus Cytome Assay.

EVIDENCIA



Primera reunión con parte del equipo de Universidad Autónoma de Guerrero.



Reunion con lideres de la comunidad de Coaxtlahuacan para solicitar autorización y dar a conocer objetivos del Proyecto.



Lectura de consentimiento informado.



Toma de muestras.



Tinción, clasificación de células.



Parte del equipo de Programa de Fortalecimiento de la investigación para el Desarrollo de la Educación y la Sociedad (PROFIDES).