

DOI: DOI: <https://doi.org/10.53287/phvt8771zx61o>

Biomarcadores de Daño Genotóxico y Susceptibilidad Genética para el Biomonitorio de Pobladores Expuestos Directa o Indirectamente a Plaguicidas de Diferentes Municipios del Departamento de Santa Cruz - Bolivia

Genotoxic damage and genetic susceptibility biomarkers for population biomonitoring directly or indirectly exposed to pesticides in different Municipalities of Santa Cruz - Bolivia

Abel Jafet Luna Choque^{1*}, <https://orcid.org/0000-0002-2067-7460>

Noemi Sandra Tirado Bustillos¹, <https://orcid.org/0000-0002-9098-0078>

Unidad de Genética Toxicológica, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz – Bolivia¹

*Autor de correspondencia: abeljafetluna@gmail.com

Fecha de recepción: 03 octubre 2024

Fecha de aceptación: 15 diciembre 2025

Resumen

Introducción. Los plaguicidas son sustancias químicas ampliamente utilizadas en la actividad agrícola para el control y eliminación de plagas. Diversos antecedentes indican que la exposición continua a estos compuestos tiene un impacto negativo en la salud pública, siendo los agricultores considerados un grupo de alto riesgo. La biomonitorización constituye una herramienta fundamental para la evaluación de los efectos adversos derivados de la exposición a plaguicidas, mediante el análisis de distintos biomarcadores en poblaciones expuestas.

Objetivo. Realizar biomonitorio mediante el empleo de biomarcadores de daño genotóxico y de susceptibilidad genética en pobladores expuestos directa o indirectamente a plaguicidas de diferentes municipios del departamento de Santa Cruz, Bolivia.

Materiales y métodos. Se evaluó el daño genotóxico y citotóxico mediante la observación de anomalías nucleares en células exfoliadas del citoma bucal. Asimismo, se determinó la frecuencia del polimorfismo genético PON1 Q192R mediante la técnica de PCR-RFLP, como biomarcador de susceptibilidad genética.

Resultados. Se evidenció la presencia de diversas anomalías nucleares, siendo las células con núcleo en cariólisis las más frecuentes en la población de estudio ($28,26 \pm 15,99$ células por

participante). El análisis del polimorfismo genético mostró una mayor frecuencia del genotipo PON1 192/RR (48,90%) en comparación con el genotipo PON1 192/QQ (13,90%). Esta variante genética se asocia con la actividad de la enzima paraoxonasa-1, implicada en la hidrólisis de compuestos organofosforados, debido al reemplazo de un aminoácido glutamina (genotipo QQ) por arginina (genotipo RR), lo que confiere hasta un 40% más de actividad enzimática.

Conclusiones. El uso de biomarcadores de daño y susceptibilidad permitió evidenciar que la población estudiada no presenta daño genotóxico. Asimismo, el perfil genético observado sugiere una menor susceptibilidad genética relativa, asociada a una mayor capacidad enzimática potencial para la detoxificación de compuestos organofosforados, sin excluir la presencia de efectos citotóxicos derivados de la exposición a plaguicidas.

Palabras clave: Biomonitorio, Plaguicidas, Anomalías nucleares, PCR-RFLP, Polimorfismo genético.

Abstract

Introduction. Pesticides are chemical substances widely used in agriculture for pest control. The continuous exposure to these compounds has shown a negative impact on public health, especially to farmers, who are considered a high-risk group. Biomonitoring, through the evaluation and analysis of different biomarkers, of populations exposed to pesticides represents a key tool for assessing the adverse health effects associated with pesticide exposure.

Objective. Biomonitoring the effect of pesticides in individuals directly or indirectly exposed to them through the use of genotoxic damage and genetic susceptibility biomarkers in different municipalities of Santa Cruz, Bolivia.

Materials and methods. Genotoxic and cytotoxic damage was assessed by evaluating nuclear abnormalities in exfoliated cells of the buccal cytome. In addition, the frequency of the PON1 Q192R genetic polymorphism, determined by PCR-RFLP, was used as a biomarker of genetic susceptibility.

Results. Different nuclear abnormalities were observed at buccal cytome level, being the karyolytic nuclei the most frequent alteration found in the studied population (28.26 ± 15.99 cells per participant). Genetic polymorphism analysis revealed higher frequency of the PON1 192/RR genotype (48.90%) over the PON1 192/QQ genotype (13.90%). This genetic variation is associated with the activity of the enzyme paraoxonase-1, which is involved in the hydrolysis of organophosphate compounds, promoting the substitution of glutamine (QQ genotype) by arginine (RR genotype), resulting in a 40% higher enzymatic activity.

Conclusion. The use of damage and susceptibility biomarkers determined that the studied population did not present detectable genotoxic damage. Furthermore, the observed genetic profile suggests a relatively lower genetic susceptibility, mainly associated with a potentially higher enzymatic detoxification.

Keywords: Biomonitoring, Pesticides, Nuclear abnormalities, PCR-RFLP, Genetic polymorphism.

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas son compuestos químicos utilizados principalmente en la agricultura como medios de control y/o eliminación de plagas en los cultivos (Barrón Cuenca et al., 2019). Sin embargo, estos compuestos conllevan una serie de efectos adversos tanto para el medio ambiente, al contaminar y/o alterar suelos y fuentes de agua natural (Barrón Cuenca et al., 2015), como para la salud pública. Diversos estudios han señalado que la exposición a plaguicidas, ya sea durante su formulación, producción o utilización, puede generar efectos negativos en la salud humana, los cuales no siempre se manifiestan de forma inmediata, sino que pueden aparecer incluso años después de la exposición (Lucio et al., 2023; Alhamadany et al., 2023). En consecuencia, los agricultores son considerados un grupo de alto riesgo debido a la exposición directa y continua a estas sustancias. No obstante, esta situación no se limita únicamente a quienes realizan actividades agrícolas, ya que los pobladores que residen en regiones con intensa actividad agrícola también presentan una alta probabilidad de exposición indirecta, principalmente a través de la ingesta de agua o alimentos contaminados con residuos de plaguicidas (Barrón Cuenca et al., 2019). La evidencia reciente respalda que tanto la exposición ocupacional como la ambiental se asocian con un mayor riesgo de alteraciones biológicas tempranas en poblaciones rurales (Sherif et al., 2023).

En Bolivia, la actividad agrícola constituye una de las principales fuentes económicas, razón por la cual un elevado porcentaje de la población se dedica a esta actividad laboral. Sin embargo, diversos estudios han evidenciado el uso indiscriminado de plaguicidas en el país (Bickel et al., 2018). Asimismo, otras investigaciones han informado sobre el grado de peligrosidad de los plaguicidas comercializados en Bolivia, destacando que una proporción considerable de estos productos se encuentra prohibida en otros países debido a su alto nivel de toxicidad (Bascopé Zanabria et al., 2019). El biomonitoreo es una herramienta que emplea biomarcadores biológicos para la evaluación y el control de enfermedades asociadas a la exposición constante a contaminantes ambientales, incluidos los plaguicidas, en poblaciones afectadas directa o indirectamente, con el objetivo de contribuir a la preservación de la salud y la calidad de vida de estos grupos (Gentile et al., 2016). Los biomarcadores resultan de la interacción entre el organismo y un agente químico, físico o biológico externo, y expresan respuestas fisiológicas a nivel celular o molecular que pueden asociarse al desarrollo de patologías o enfermedades (Arango et al., 2012).

Los biomarcadores pueden clasificarse en biomarcadores de exposición, que evalúan metabolitos o productos formados por la interacción de un xenobiótico con una célula o molécula diana; biomarcadores de daño o efecto, que evalúan alteraciones bioquímicas, fisiológicas o de comportamiento producidas en el organismo y que permiten relacionarlas con el desarrollo de una enfermedad; y biomarcadores de susceptibilidad, que evidencian la capacidad heredada o adquirida de un organismo para responder frente a la exposición a una sustancia xenobiótica (Arango et al., 2012; Martínez Valenzuela et al., 2007). En este contexto, la evaluación de anomalías nucleares en células epiteliales exfoliadas del citoma bucal se ha consolidado como una herramienta eficaz, sensible y mínimamente invasiva para el biomonitoreo de poblaciones expuestas a agentes genotóxicos (Torres-Bugarín et al., 2024). Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue realizar biomonitoreo mediante el empleo de biomarcadores de daño y de susceptibilidad genética en pobladores expuestos directa o indirectamente a plaguicidas de diferentes municipios del departamento de Santa Cruz, Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a un diseño de corte transversal descriptivo. La población de estudio estuvo conformada por 180 personas, entre hombres y mujeres, residentes de las comunidades de Mataral, Los Negros, El Carmen, Santa Rosa y Yateirenda, ubicadas en cuatro zonas agroecológicas del departamento de Santa Cruz, caracterizadas por una alta actividad agrícola y el uso frecuente de plaguicidas, principalmente organofosforados. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. La recopilación de información se realizó mediante encuestas estructuradas y, de manera simultánea, se procedió a la recolección de muestras de hisopado bucal y sangre venosa durante el mes de julio de la gestión 2019.

Las muestras de hisopado bucal fueron fijadas por duplicado en portaobjetos de vidrio. Posteriormente, se aplicó la tinción de Feulgen Fast Green y se realizó la evaluación de anomalías nucleares en las placas teñidas, considerando el conteo de 1500 células por placa. La observación se efectuó utilizando un microscopio Olympus CX23 con un aumento de 40×, evaluando las anomalías nucleares como biomarcadores de daño. El material genético fue extraído a partir de las muestras de sangre venosa utilizando el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit. La integridad del ADN se verificó mediante

electroforesis en geles de agarosa al 1 %, y la calidad del material genético se evaluó por espectrofotometría utilizando el equipo Multiskan Go. La determinación de la frecuencia del polimorfismo genético PON1 Q192R, biomarcador de susceptibilidad genética, se realizó mediante la técnica de PCR-RFLP. Para la amplificación se utilizaron equipos de PCR convencional MasterCycler (Eppendorf) y qPCR en el equipo Rotor-Gene Q5 Plex (Qiagen).

Con el objetivo de controlar factores de confusión, se construyó una base de datos en Microsoft Excel que integró los resultados de la fase experimental con la información obtenida de las encuestas. Las variables consideradas incluyeron características demográficas (edad, sexo), hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, masticación de hoja de coca) y el tipo de exposición a plaguicidas. Posteriormente, la base de datos fue adaptada y analizada utilizando el software estadístico R Project versión 4.2.1. Se aplicó un modelo de regresión de Poisson para el análisis de los datos y se realizó una selección por pasos utilizando el criterio de información de Akaike (AIC).

RESULTADOS

- A) **Análisis demográfico de la población de estudio.** En la Tabla 1 se presenta la distribución de los participantes según sus características demográficas (edad, sexo), hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, masticación de hoja de coca) y tipo de exposición a plaguicidas (directa o indirecta), todos ellos considerados como variables de confusión potenciales.

Tabla 1 *Análisis demográfico de la población de estudio.*

Variable		Cantidad	Porcentaje
Fuma tabaco	Si	34	18.90 %
	No	146	81.10 %
Bebe alcohol	Si	89	49.40 %
	No	91	50.60 %
Mastica coca	Si	47	26.10 %
	No	133	73.90 %
Sexo	Masculino	88	48.80 %
	Femenino	92	51.20 %
Edad	18 – 29 años	48	26.60 %
	30 – 39 años	31	17.20 %
	40 – 49 años	31	17.20 %
	50 – 59 años	27	15.10 %
	> 60 años	43	23.90 %
Tipo de exposición	Directa	119	66.10 %
	Indirecta	61	33.90 %

Nota: Para cada variable, la población total de estudio es de 180 personas.

B) Evaluación de anomalías nucleares en células exfoliadas del citoma bucal (biomarcador de daño). En la Figura 1 se presentan las imágenes representativas de las anomalías nucleares observadas en células exfoliadas del citoma bucal.

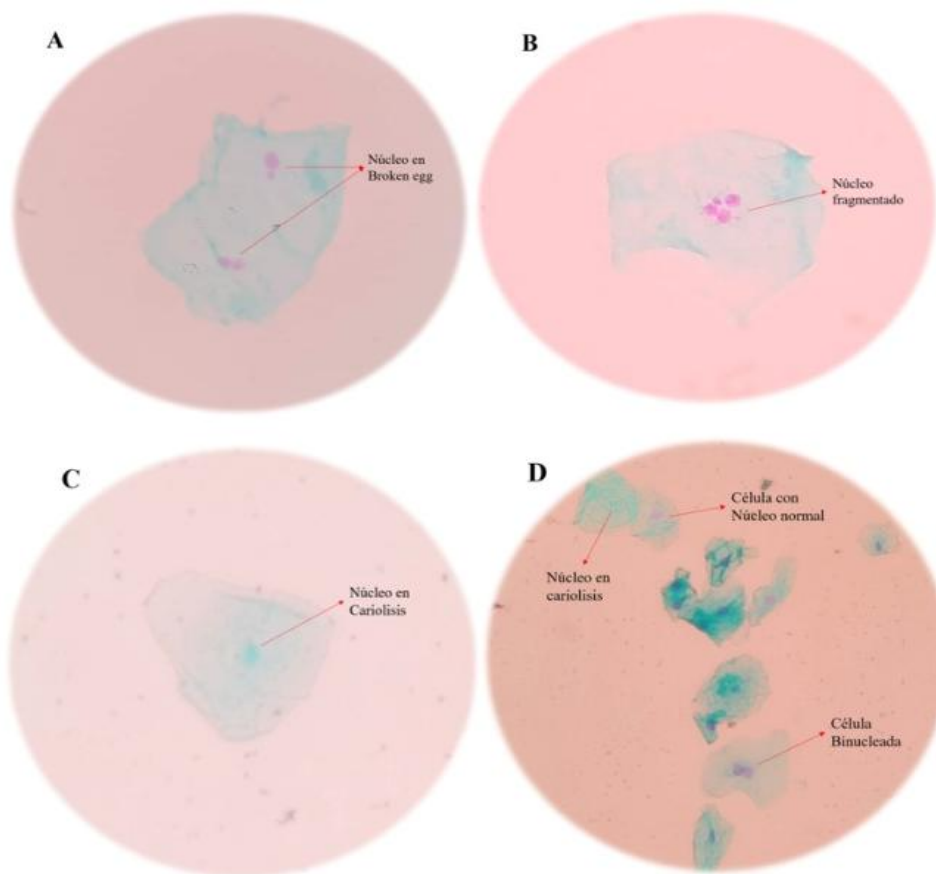


Figura 1. Anomalías nucleares observadas con la tinción de Feulgen Fast-green.

A: dos células pegadas ambas con un núcleo en Broken egg; **B:** Célula con el núcleo fragmentado; **C:** Célula con el núcleo en cariolisis; **D:** Campo de microscopio donde se observa una célula con núcleo en cariolisis, una célula binucleada y varias células pegadas con núcleo normal.

Los resultados de la cuantificación de anomalías nucleares se presentan en la tabla 2. En la población total, la alteración más frecuente fue la cariolisis ($28,26 \pm 15,99$ células/participante), seguido por las células binucleadas ($1,90 \pm 1,85$ células/participante). Las frecuencias de micronúcleos, núcleos en broken egg y cariorexis fueron bajas. Al comparar los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de estas anomalías entre los participantes con exposición directa e indirecta a plaguicidas.

Tabla 2. Evaluación de anomalías nucleares en células exfoliadas del citoma bucal en la población de estudio y sub grupos.

Tipo de Anomalía nuclear	Población total*	Población con exposición directa**	Población con exposición indirecta***
Células binucleadas	1,90 ± 1,85	1,91 ± 1,89	1,89 ± 1,78
Células con núcleo en Broken egg	0,09 ± 0,31	0,09 ± 0,32	0,10 ± 0,30
Células con núcleo en cariorrexis	0,40 ± 1,47	0,37 ± 1,39	0,46 ± 1,63
Células con núcleo en cariólisis	28,26 ± 15,99	29,26 ± 16,52	25,49 ± 14,64
Células con presencia de Micronúcleos	0,01 ± 0,07	0,01 ± 0,09	0 ± 0

Nota: *Población total = 180 participantes; **Subpoblación con exposición directa a plaguicidas = 119; ***Subpoblación con exposición indirecta a plaguicidas = 61.

C) Evaluación de la frecuencia del polimorfismo genético PON1 Q192R (biomarcador de susceptibilidad).

La técnica de PCR-RFLP fue validada para la identificación del polimorfismo genético PON1 Q192R, siguiendo los protocolos descritos previamente y aplicados en el laboratorio para la evaluación de este biomarcador de susceptibilidad genética. La validación se realizó mediante el uso de la enzima de restricción *A/wI*, permitiendo la discriminación de los diferentes genotipos correspondientes al polimorfismo PON1 Q192R.

En la figura 2 se presentan los resultados de la validación de la técnica de PCR-RFLP para el polimorfismo PON1 Q192R.

Los patrones de digestión se interpretaron de la siguiente manera: una banda de 99 pb para el genotipo homocigoto QQ (carriles 1 y 2); dos bandas (66 y 33 pb) para el homocigoto RR (carriles 3 y 4); y la combinación de las tres bandas (99, 66 y 33 pb) para el heterocigoto QR (carriles 5 y 6). Se incluyeron un control negativo (carril 7) y un marcador de peso molecular de 50 pb (carril 8).

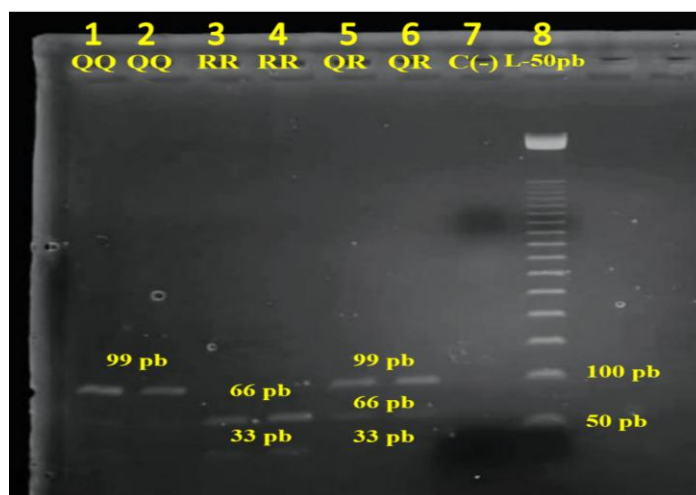
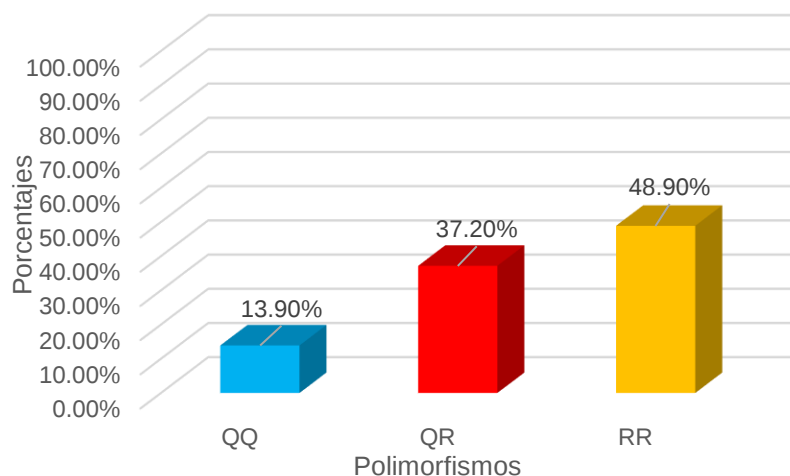


Figura 2. A) Validación de la técnica de PCR-RFLP para el polimorfismo genético PON1192Q/R en un gel de agarosa al 3%.

La figura 3 muestra la frecuencia de los genotipos del polimorfismo PON1 Q192R en la población de estudio. Se observó una mayor frecuencia del genotipo homocigoto PON1 192/RR (48,90 %), seguido del genotipo heterocigoto PON1 192/QR (37,20 %) y, finalmente, del genotipo homocigoto PON1 192/QQ (13,90 %).

Figura 3. Frecuencia del polimorfismo genético PON1 (Q192R) en la población de estudio.



D) Análisis estadístico de distribución y modelaje de datos. Por la distribución no normal de los datos, se empleó un modelo de regresión de Poisson para el análisis inicial. Sin embargo, este modelo incluyó variables que no resultaron estadísticamente significativas para explicar el daño genotóxico, variable considerada de mayor relevancia en contextos de biomonitorización. Por lo tanto,

para obtener un modelo más parsimonioso y robusto, se procedió a una selección de variables por pasos basada en el Criterio de Información de Akaike (AIC), utilizando el programa R. En la tabla 3 se presentan los resultados finales del modelo optimizado por AIC, donde la variable de respuesta es el daño citotóxico.

Tabla 3. Modelaje de datos según selección por pasos utilizando el Criterio de inclusión de Akaike (AIC) para la variable de respuesta Daño Citotóxico.

Variable	Criterio de inclusión de Akaike			
	Cariorexix		Broken egg	
	z-valor	Pr(> z)	z-valor	Pr(> z)
Fumar tabaco	-0.842	0.39981	0.146	0.8839
Beber alcohol	3.006	0.00265*	1.238	0.0109*
Masticar hoja de coca	1.778	0.07538	-0.167	0.8674
Tipo de exposición	1.037	0.29982	-0.196	0.8445
Sexo	-5.090	3.58e-07*	-0.114	0.9092
PON1192/QQ	-2.841	0.00449*	-0.828	0.4075
PON1192/RR	-2.300	0.02143*	-0.155	0.8764

Nota: Pr(>|z|) representa el valor p asociado con el valor z, donde sí: Pr(>|z|) < 0.05 la variable es estadísticamente significativa con respecto a la variable de respuesta en el modelo (variable de respuesta es daño citotóxico = células con núcleo en cariorexix o Broken egg).

*Variables estadísticamente significativas para el modelo según el criterio de inclusión utilizado.

El modelo obtenido indicó que, para la variable de respuesta correspondiente a daño citotóxico, las variables beber alcohol, sexo y los genotipos PON1 192/QQ y PON1 192/RR presentaron asociaciones estadísticamente significativas. Por otra parte, cuando se consideró el daño citotóxico como variable de respuesta, el modelo más parsimonioso incluyó únicamente la variable consumo de bebidas alcohólicas.

DISCUSIÓN

Las comunidades participantes fueron seleccionadas considerando la elevada actividad agrícola y el uso frecuente de plaguicidas, principalmente organofosforados. A partir de las encuestas aplicadas fue posible identificar factores potencialmente confundentes para la evaluación de anomalías nucleares, tales como el consumo de tabaco, bebidas alcohólicas y la masticación de hoja de coca. En la población estudiada se evidenció un mayor porcentaje de participantes que consumían bebidas alcohólicas (49,40 %) en comparación con aquellos que fumaban tabaco (18,90 %) o masticaban hoja de coca (26,10 %). Este patrón ya había sido descrito en poblaciones agrícolas latinoamericanas por Ascarrunz y colaboradores (2005) y, de forma concordante, ha sido

confirmado en estudios recientes realizados en trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas. En particular, Lucio y colaboradores (2023) describen hábitos similares en agricultores brasileños, mientras que revisiones sistemáticas recientes evidencian que estos factores de confusión son frecuentes en poblaciones rurales expuestas ocupacionalmente (Sherif et al., 2023).

Asimismo, se determinó que el 66,1 % de la población presentó exposición directa a plaguicidas y el 33,9 % exposición indirecta. Estos resultados son comparables con los reportados por Carranza Alva y colaboradores (2017) en poblaciones agrícolas de la región andina. De manera similar, en el estudio realizado por Amazonas y colaboradores (2024) en poblaciones rurales de Brasil se describen patrones equivalentes de exposición ocupacional y ambiental, lo que refuerza la importancia de considerar ambos tipos de exposición en estudios de biomonitorización.

En relación con la distribución por sexo, se observó una participación ligeramente mayor de mujeres (51,2 %) respecto a hombres (48,8 %). Este hallazgo concuerda con lo reportado por Zúñiga y colaboradores (2012), quienes describieron una creciente participación femenina en actividades agrícolas. Estudios más recientes confirman que esta tendencia se mantiene en poblaciones rurales actuales; en este sentido, Zúñiga-Venegas y Pancetti (2022) evidenciaron que la exposición a plaguicidas en mujeres se asocia con daño genético medible, lo que subraya la relevancia de incorporar el sexo como una variable clave en estudios de biomonitorización.

Dentro de los biomarcadores de daño, la evaluación de anomalías nucleares en células epiteliales exfoliadas del citoma bucal constituye una herramienta ampliamente utilizada en estudios de biomonitorización. En el presente estudio se observó un mayor promedio de células con núcleo en cariólisis ($28,26 \pm 15,99$), en comparación con el resto de anomalías nucleares evaluadas. Según lo descrito por Majno y Joris (1995), este tipo de alteración se asocia principalmente con procesos de muerte celular y daño citotóxico. En concordancia con ello, Torres-Bugarín y colaboradores (2024) reportaron una mayor frecuencia de alteraciones citotóxicas en células epiteliales orales en poblaciones expuestas a agentes genotóxicos, incluso en ausencia de incrementos significativos en micronúcleos. Resultados similares fueron descritos por Amazonas y colaboradores (2024) en trabajadores y residentes de áreas rurales expuestos a plaguicidas en Brasil. La evaluación de células epiteliales exfoliadas de la mucosa oral permite obtener un reflejo del estado general de salud del individuo y ha sido ampliamente utilizada como herramienta de biomonitorización humana. En este contexto, los resultados obtenidos

concuerdan con lo reportado por Lucio y colaboradores (2023), quienes observaron alteraciones citotóxicas en agricultores expuestos a plaguicidas, sin evidenciar necesariamente un aumento significativo del daño genotóxico medido mediante micronúcleos.

Por otro lado, las células binucleadas presentaron un promedio de $1,90 \pm 1,85$ células por participante. Este tipo de anomalía se origina como consecuencia de fallas en la citocinesis y ha sido asociada principalmente con daño citotóxico, tal como lo describen Bolognesi y colaboradores (2013). En apoyo a estos hallazgos, revisiones sistemáticas recientes continúan respaldando la utilidad de las células binucleadas como biomarcadores complementarios en estudios de biomonitorización citogenética en poblaciones expuestas a plaguicidas (Sherif et al., 2023).

En cuanto a las células con núcleo en *broken egg*, estas se incluyen dentro del grupo de células con brotes nucleares (*nuclear buds*, NBUD), las cuales se originan por gemación nuclear y presentan similitudes morfológicas con los micronúcleos, permaneciendo conectadas al núcleo principal por un puente de material genético, como fue descrito por Fenech y colaboradores (2011). En células epiteliales exfoliadas, la interpretación de estas anomalías debe realizarse con cautela, ya que su presencia puede estar influenciada por procesos degenerativos y otros factores ambientales, más allá de un daño genotóxico directo (Torres-Bugarín et al., 2024).

Respecto al biomarcador de susceptibilidad genética, el polimorfismo PON1 Q192R modula la actividad de la enzima paraoxonasa-1, involucrada en la hidrólisis de compuestos organofosforados. Este polimorfismo implica el reemplazo de un aminoácido glutamina (genotipo QQ) por arginina (genotipo RR), siendo este último el que presenta mayor actividad enzimática, como fue descrito inicialmente por Serrato y colaboradores (1995). Estudios más recientes continúan destacando la relevancia funcional de este polimorfismo; en particular, Mohammed y colaboradores (2022) resaltan su papel en la detoxificación de xenobióticos y en la susceptibilidad individual frente a distintos agentes químicos.

En la población estudiada se observó una mayor frecuencia del genotipo homocigoto RR (48,9 %), seguido del genotipo heterocigoto QR (37,2 %) y del genotipo homocigoto QQ (13,9 %). Estos resultados son comparables con los reportados por Carranza Alva y colaboradores (2017) en poblaciones latinoamericanas expuestas a plaguicidas. Asimismo, concuerdan con hallazgos más recientes descritos en población chilena por

Zúñiga-Venegas y Pancetti (2022), así como con estudios realizados en agricultores asiáticos expuestos a plaguicidas (Sridon et al., 2020).

CONCLUSIONES

Los resultados del ensayo de anomalías nucleares en células exfoliadas del citoma bucal indican que la población estudiada no presenta un daño genotóxico detectable. Sin embargo, la elevada frecuencia observada de células con cariólisis sugiere la presencia de efectos citotóxicos, posiblemente relacionados con procesos de estrés celular inducidos por la exposición a plaguicidas. Por otro lado, el análisis del polimorfismo PON1 Q192R reveló una alta frecuencia del alelo R (genotipo RR), asociado a una mayor actividad hidrolítica de la paraoxonasa-1 sobre sustratos organofosforados. En conjunto, estos hallazgos indican que, si bien no se evidenció daño genotóxico en la población evaluada, la presencia de signos de citotoxicidad refleja una exposición significativa a plaguicidas. Asimismo, el perfil genético observado podría conferir una mayor capacidad enzimática potencial para la detoxificación de estos compuestos, sin que ello excluya la existencia de efectos citotóxicos asociados a dicha exposición.

Agradecimientos. A todos los comunarios de las localidades de El Carmen, Santa Rosa, Yateirenda, Mataral y Los Negros, pertenecientes a diferentes municipios del departamento de Santa Cruz, que aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio. Al equipo de profesionales de la Unidad de Genética Toxicológica del Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés por el apoyo técnico brindado durante el desarrollo de la investigación, y a la ONG INCADE (Instituto de Capacitación para el Desarrollo), sede Santa Cruz, por su colaboración, financiamiento y acompañamiento en el trabajo de campo

REFERENCIAS

- Alhamadany, A. Y. M., Khalaf, S. D., & Alkateb, Y. N. M. (2023). Genotoxicity and genomic instability in oral epithelial cells of agricultural workers exposed to pesticides using micronucleus and comet assay in Nineveh, Iraq. *Journal of Applied and Natural Science*, 15(2), 473–479. <https://doi.org/10.31018/jans.v15i2.4329>.
- Amazonas, J. C., Poça, K. S. da, da Silva, P. V. B., Schilithz, A. O. C., Siqueira, J. D. dos S. B., de Aguiar, G. S., Alves, S. R., Otero, U. B., & Sarpa, M. (2024). Evaluation of genotoxic effects in workers and residents of rural areas exposed to pesticides in Brazil. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 898, 503795. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2024.503795>.

- Arango V, S.S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 30(1), 75 – 82.
- Ascarrunz, E., Tirado, N., Gonzales, A.R., Cuti, M., Cervantes, R., Huici, O. y Jors, E. (2005). Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. *Revista Cuadernos Hospital de Clínicas*, 50(2), 27-37.
- Barrón Cuenca, J., Aguilar Mercado, X., y Navia Bueno, P., (2015). Exposición a Plaguicidas, Desnutrición Crónica y Daño Genotóxico en Menores de Tres Años. *Luribay. Cuadernos Hospital de Clínicas*. 56(2). 9–17.
- Barron Cuenca, J., Tirado, N., Vikström, M., Lindh, C., Steinus, U., Leander, K., Berglund, M., & Dreij, k. (2019). Pesticide exposure among Bolivian farmers: associations between worker protection and exposure biomarkers. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. doi: <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0128-3>.
- Bascope Zanabria, R., Bickel, U., y Jacobi, J. (2019). Plaguicidas químicos usados en el cultivo de soya en el Departamento de Santa Cruz, Bolivia: riesgos para la salud humana y toxicidad ambiental. *Acta Nova*, 9(3), 386-416.
- Bickel, U. (2018). Uso de plaguicidas por pequeños productores en Bolivia. Impactos en la salud, los ecosistemas y la economía campesina. Alternativas agroecológicas y conclusiones para lograr una orientación hacia una mayor sostenibilidad [tesis de maestría, Universidad de Rostock, Alemania]. https://www.welt-ernaehrung.de/wp-content/uploads/2018/11/Plaguicidas-en-Bolivia_tesis-UBickel.pdf.
- Bolognesi, C., Knasmueller, S., Nersesyan, A., Thomas, P., & Fenech, M. (2013). The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay – An update and expanded photogallery. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 753(2), 100–113. Doi: 10.1016/j.mrrev.2013.07.002.
- Carranza Alva, E., Peña Suasnábar, C. y Florentini Carranza, A. (2017). Distribución del polimorfismo Q192R del gen de la paraoxonasa 1 en una población del distrito de Junín (Región Junín, Perú). *Horizonte Médico (Lima)*, 17 (2), 30-37.
- Fenech, M., Kirsch-Volders, M., Natarajan, A.T., Surrallés, J., Crott, J.W., Parry, J., Norppa, H., Eastmond, D.A., Tucker, J.D., y Thomas, P., (2011). Mecanismos moleculares de formación de micronúcleos, puentes nucleoplásmicos y brotes nucleares en células de mamíferos y humanas. *Mutagénesis* 26(1), 125–132 Doi: <https://doi.org/10.1093/mutage/geq052>.
- Gentile, N., Bernardi, N., Bosch, B., Mañas, F., y Aiassa, D. (2016). Estudios de genotoxicidad en trabajadores rurales y familias. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 35(3). 228-239.
- Lucio, F. T., Almeida, I. V., Buzo, M. G., & Vicentini, V. E. P. (2023). Genetic instability in farmers using pesticides: A study in Brazil with analysis combining alkaline comet and micronucleus assays. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 886, 503587. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2023.503587>.
- Majno, G. y Joris, I. (1995). Apoptosis, Oncosis, and Necrosis An Overview of Cell Death. *American Journal of Pathology*, 146(1), 3 – 14.

- Martínez Valenzuela, C., y Gómez Arroyo, S. (2007). Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 23(4), 185-200.
- Mohammed, C. J., Lamichhane, S., Connolly, J. A., Soehnen, S. M., Khalaf, F. K., Malhotra, D., Haller, S. T., Isailovic, D., & Kennedy, D. J. (2022). A PON for All Seasons: Comparing Paraoxonase Enzyme Substrates, Activity and Action including the Role of PON3 in Health and Disease. *Antioxidants*, 11(3), 590. <https://doi.org/10.3390/antiox11030590>.
- Serrato, M. y Marian, A.J. (1995). A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 96(6), 3005 – 3008.
- Sherif, M., Makame, K., Östlundh, L., Paulo, M., Nemmar, A., Ali, B., Al-Rifai, R., Nagy, K., & Ádám, B. (2023). Genotoxicity of Occupational Pesticide Exposures among Agricultural Workers in Arab Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxics*, 11(8), 663. <https://doi.org/10.3390/toxics11080663>.
- Sridon, A., Ruchiwit, K., Suwannahong K., Pongstaporn, W., Sudjaroen, Y. (2020) PON1 Q192R Gene Polymorphism and Pesticide Exposure Status of Rice Farmers, Suphan Buri, Thailand. *Indian Journal of Forensic Medicine Toxicology*, 14 (14):743-748. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v14i4.11574>.
- Torres-Bugarín, Dra. O., Santiago Martínez, R., González Barajas, A. J., Ríos-Esquível, P. E., Ramos Ibarra, M. L., & Arellano García, E. (2024). Micronúcleos y anormalidades nucleares en células epiteliales orales: Herramienta eficaz y sencilla en la detección temprana de individuos altamente susceptibles a la inestabilidad genómica. *Revista Bio Ciencias*. <https://doi.org/10.15741/revbio.11.e1650>.
- Zúñiga-Venegas, L., & Pancetti, F. C. (2022). <scp>DNA</scp>damage in a Chilean population exposed to pesticides and its association with<scp>PON1</scp>(<scp>Q192R</scp>and<scp>L55M</scp>) susceptibility biomarker. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 63(4), 215–226. <https://doi.org/10.1002/em.22485>.
- Zúñiga Violante, E., Arellano García, E., Camarena Ojinaga, L., Daesslé Heusser, W., Von-Glascoe, C., Leyva Aguilera, J. C., y Ruiz Ruiz, B. (2012). Daño genético y exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas del Valle de San Quintín, Baja California, México. *Revista De Salud Ambiental*, 12(2), 93–101.