

## **PATRÓN DE USO DE PLAGUICIDAS Y BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS EN UNA POBLACIÓN DE FUMIGADORES URBANOS**

Alma Betsaida BENITEZ-TRINIDAD, José Francisco HERRERA-MORENO,  
Maria del Carmen XOTLANIHUA-GERVACIO, Yael Yvette BERNAL-HERNÁNDEZ,  
Irma Martha MEDINA-DÍAZ, Briscia Socorro BARRÓN-VIVANCO,  
Cyndia Azucena GONZÁLEZ-ARIAS y Aurora Elizabeth ROJAS-GARCÍA

Laboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental, Secretaría de Investigación y Posgrado, Universidad Autónoma de Nayarit, Ciudad de la Cultura “Amado Nervo” s/n, C.P. 63155. Tepic, Nayarit, México  
\*Autor para correspondencia: erojas@uan.edu.mx; aerg81@gmail.com

*(Recibido enero 2017; aceptado septiembre 2017)*

Palabras clave: plaguicidas, colinesterasas, paraoxonasa

### **RESUMEN**

Nayarit es uno de los estados con las tasas más altas de intoxicación por plaguicidas en México. Los fumigadores son una población vulnerable por el alto riesgo de exposición que conlleva su trabajo. El objetivo de este estudio fue evaluar el patrón de uso de estos compuestos, así como las actividades de colinesterasas y paraoxonasa 1 en fumigadores urbanos, en dos periodos de tiempo. Se realizó un estudio descriptivo y analítico, se aplicaron cuestionarios estructurados para conocer las características antropométricas de los trabajadores que se dedican a la fumigación, la frecuencia del uso de equipo de protección, la percepción del riesgo y el patrón de plaguicidas utilizados. La determinación de las actividades acetilcolinesterasa (AChE), butirilcolinesterasa (BuChE) y paraoxonasa 1 (AREasa y CMPAasa) se realizó por métodos espectrofotométricos. Los resultados indican que el género masculino es el que mayormente desempeña estas labores y que el 95.1 % no utilizan el equipo de protección recomendado. Los insecticidas organofosforados, piretroides y carbamatos son los más utilizados. En cuanto a las actividades enzimáticas, se observó una menor actividad de BuChE y AREasa en el primer periodo del estudio. Sobre la base de los resultados obtenidos, es necesario implementar estrategias de educación ambiental encaminadas a disminuir la exposición a plaguicidas y por ende los efectos adversos ocasionados por un mal uso y manejo de los mismos.

Key words: pesticides, cholinesterases, paraoxonases

### **ABSTRACT**

Nayarit is among the states with the highest rates of pesticide poisoning in Mexico. Sprayers are a vulnerable population due to the high risk of exposure that their job entails. The aim of this study was to gain insight into the current usage pattern of pesticides in fumigation activities, cholinesterases and paraoxonase activities in urban sprays in two different period of times. A descriptive and analytical study was conducted, structured questionnaires were applied to evaluate the anthropometric characteristics

of workers involved in the fumigation, the use of personal protective equipment, the perception of risk and the pesticide pattern used. The enzymatic activity of acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BuChE) and paraoxonase 1 using two substrates (PON1-AREase and PON1-CMPAase) were performed by spectrophotometric methods. The results indicate that males more often performs these kind of works and that 95.1% of the sprayers do not use the recommended personal protective equipment. The most commonly used pesticides are organophosphorus insecticides, followed by pyrethroids and carbamates, among others. Respect to enzymatic activities, a lower activity of BuChE and AREase were observed in the first period of the study. Our results suggest that there is a need to implement strategies of environmental education aimed at reducing the pesticides exposure, and the potential adverse effects caused by the improper pesticide handling.

## INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas son un amplio grupo de compuestos biológicamente activos utilizados para el control de plagas en diferentes sectores; si bien los beneficios de su uso son innegables, también se conocen sus efectos adversos en el ambiente y en el ser humano (Del Puerto et al. 2014). En este contexto, la exposición a estos compuestos se ha asociado con diferentes efectos adversos, entre los que se encuentran insuficiencia respiratoria (Baldi et al. 2014), neurotoxicidad (Gamlin et al. 2007, Gatto et al. 2014), efectos neurológicos (Moretto y Colosio 2011, Hargreaves 2012), reproductivos (Sengupta y Banerjee 2014), inmunotóxicos (Corsini et al. 2013), genotóxicos (Bolognesi 2003, Naravaneni y Jamil 2007, Martínez-Valenzuela et al. 2009, Sundaramoorthy et al. 2016), teratogénicos o carcinógenos (Cocco et al. 2005, Pamies et al. 2014), entre otros.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, cada año entre 500 000 y 1000 000 de personas se intoxican con plaguicidas, de los cuales entre 5000 y 20 000 mueren (SINAVE/DGE/SUAVE 2013). En México, entre los años 1995 a 2012, se registraron un total de 67,711 casos de intoxicación por estos compuestos. El 30.91 % de éstos pertenecen a un grupo de edad entre los 25 a 44 años, seguido del grupo de 15 a 24 años (29.20 %); el 71.02 % correspondió al sexo masculino, lo que sugiere que la exposición a estos compuestos sigue constituyendo un riesgo asociado a la actividad laboral (SINAVE/DGE/SUAVE 2013). En México (1995-2012), de acuerdo a datos del panorama histórico de morbilidad y mortalidad por intoxicación con plaguicidas, publicados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud (SINAVE), al final del periodo 2012, Colima (17.3), Nayarit (11.6) y Morelos (8.7) fueron los estados con las tasas más altas de intoxicación.

Asimismo, los estados que presentaron una mayor tasa de mortalidad, al final del periodo de 2012 fueron Chiapas (1.01), Guerrero (0.55), Tabasco (0.35), Nayarit (0.27) y Morelos (0.16) (SINAVE/DGE/SUAVE 2013).

Por otra parte, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO), en México el promedio anual de consumo de plaguicidas en el año 2014 fue de 32,406 toneladas de insecticidas, 26,392 toneladas de herbicidas y 40,016 toneladas de fungicidas (FAO 2016). Sin embargo, debido a la falta de regulación y monitoreo en el país, no se tiene información detallada sobre cuáles sustancias fueron empleadas, ni el uso de las mismas.

Concretamente, en el estado de Nayarit los plaguicidas más vendidos y utilizados son los organofosforados (OF), seguidos de piretroides, carbamatos (CB) y organoclorados (González-Arias et al. 2010, Rojas-García et al. 2011).

Dos biomarcadores ampliamente utilizados para evaluar la exposición a OF y CB es la inhibición de las actividades acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE) (Christenson et al. 1994, Ray y Richards 2001). Si bien, se han descrito en la literatura numerosos factores que pueden influir en la actividad de estas enzimas (Carmona-Fonseca 2003), las actividades AChE y BuChE siguen siendo los biomarcadores clásicos (Maroni et al. 2000, Bernal-Hernández et al. 2014, Strelitz et al. 2014). Por otra parte, la enzima paraoxonasa 1 (PON1) (una A-esterasa) se ha descrito como una vía importante de detoxificación de OF y recientemente se ha propuesto como un biomarcador de susceptibilidad a los efectos por la exposición a OF, ya que se ha observado una disminución de las actividades de PON1 (AREasa y CMPAasa) en poblaciones ocupacionalmente expuestas a estos compuestos (Araoud et al. 2010, Bernal-Hernández et al. 2014).

Los fumigadores o aplicadores regulares de plaguicidas son una población especialmente vulnerable por el alto riesgo de exposición que conlleva su trabajo, son personas que manejan productos concentrados y diluidos, con diferentes formulaciones, desde su preparación hasta su aplicación, regularmente trabajan 6 días a la semana, durante todo el año, con algunos periodos de mayor aplicación. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar el patrón de plaguicidas, así como las actividades de colinesterasas y paraoxonasa 1 en fumigadores urbanos, en dos periodos de tiempo.

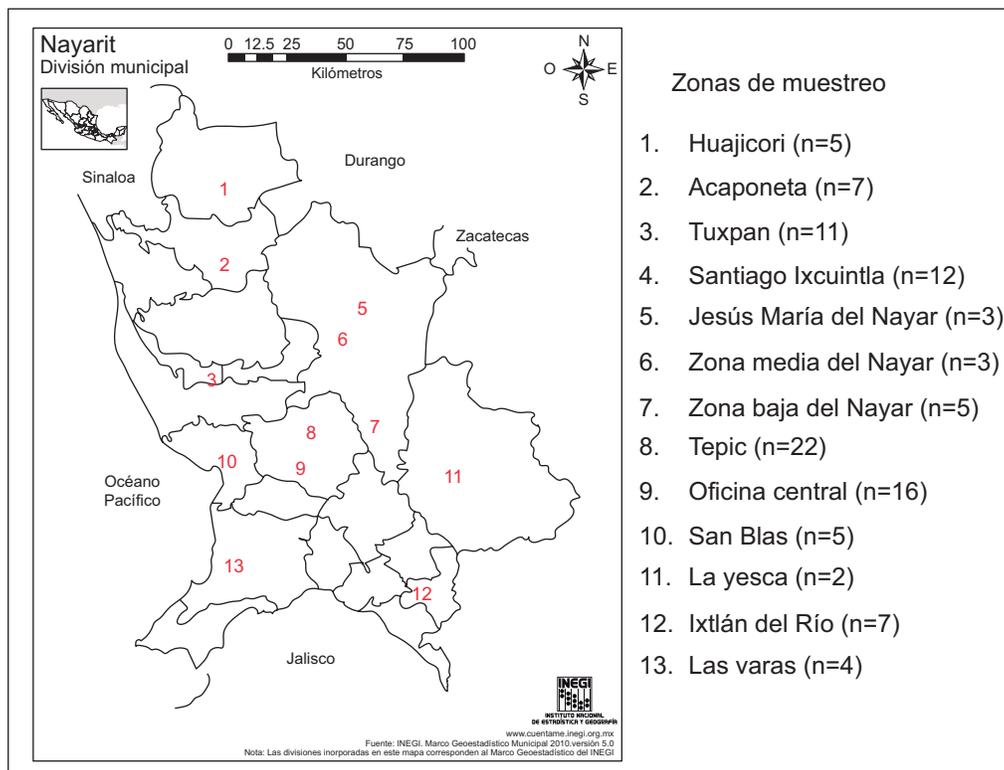
**MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo y analítico en dos periodos de tiempo. Se invitó a participar a personas dedicadas a la fumigación de casas, escuelas y otras áreas del estado de Nayarit, México (**Fig. 1**). Los fumigadores fueron identificados a través de los registros actuales de la Secretaría de Salud del estado. Para este estudio se consideró una muestra por conveniencia, considerando a los participantes que donaron muestra en los dos periodos de tiempo. El

primer muestreo se realizó en los meses de enero a agosto de 2014 y el segundo, de agosto a diciembre de 2015. La población fue informada sobre los objetivos generales del estudio e invitada a participar de manera voluntaria en el mismo. Como criterios de inclusión se consideraron que fueran empleados en el ramo de la fumigación, mayores de edad y que aceptaran participar voluntariamente en ambos periodos del estudio. Como criterio de no inclusión fue que no aceptaran participar en el estudio o que su participación se limitara a una de las dos etapas del mismo. A cada participante se le solicitó la firma de una carta de consentimiento informado. Este estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión Estatal de Bioética de Nayarit (CEBN/0112017).

**Aplicación de cuestionario**

A cada participante se le aplicó un cuestionario estructurado para conocer sus características antropométricas, hábitos y estilo de vida, patrón de plaguicidas utilizado, frecuencia e intensidad de la exposición, uso de equipo de protección, conocimiento de buenas prácticas de manejo de estos productos y sintomatología asociada con la exposición a estos compuestos, entre otras.



**Fig. 1.** Distribución de los participantes por municipio en el estado de Nayarit

### Colección de la muestra

Se colectaron muestras de sangre por punción venosa en tubos BD vacutainer con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para obtener alícuotas de sangre total para la determinación de AChE y hemoglobina; así como sin anticoagulante, para obtener suero para la determinación de BuChE y con heparina para la obtención de alícuotas de plasma para las actividades PON1-AREasa y PON1-CMPAasa. Muestras de suero y plasma fueron separadas por centrifugación a 3,500 rpm/10 min. Las alícuotas se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. Las actividades enzimáticas se determinaron en un espectrofotómetro "Spectronic Genesys 10Bio" (Wisconsin, USA) de Thermo Scientific.

### Biomarcadores de exposición

#### Actividad AChE

Se realizó por el método de Ellman et al. (1961) con algunas modificaciones. La mezcla de reacción consistió en 500  $\mu$ L de hemolizado 1:100 (990  $\mu$ L de Tritón X-100 y 10  $\mu$ L de sangre con EDTA), 1 mL de amortiguador de fosfatos (0.1 M, pH 7.4), 50  $\mu$ L de DTNB 10 mM (ácido 5,5-ditiobis-2-nitrobenzoico) y 5  $\mu$ L de etopropazina (6 mM). La mezcla se incubó a 37 °C durante 10 minutos y se añadieron 25  $\mu$ L de yoduro de acetilcolina (28.3 mM). El cambio de absorbancia se midió a 436 nm cada minuto durante 3 minutos. La actividad se corrigió por el contenido de hemoglobina mediante el método de cianometahemoglobina con el reactivo de Drabkin: se tomaron 10  $\mu$ L de sangre con EDTA y se diluyó en 2.5 mL del reactivo de Drabkin. Se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad y se midió a 540 nm. La actividad de AChE se expresó como U/g de Hb.

#### Actividad BuChE

Se determinó en muestras de suero utilizando el método de Worek et al. (1999) con algunas modificaciones. La mezcla de reacción consistió en 10  $\mu$ L de suero, 3 mL de amortiguador de fosfatos (0.1 M, pH 7.4) y 100  $\mu$ L de DTNB 10 mM. La mezcla se incubó a 37 °C durante 10 minutos y se añadieron 50  $\mu$ L de yoduro de butirilticolina 63.2 mM. El cambio de absorbancia se monitoreó a 405 nm cada minuto durante 4 minutos en un espectrofotómetro. La actividad BuChE se expresó en U/L.

#### Actividad arilesterasa (AREasa)

Se determinó de acuerdo al método de Eckerson et al. (1983) y Furlong et al. (1988) usando fenilacetato como sustrato. Se mezclaron 2.7 mL de amortiguador (10 mM de Tris-HCl, 40  $\mu$ M de hemisulfato de

eserina, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, pH 8) y 20  $\mu$ L de plasma (1:50), se incubaron durante 5 minutos en oscuridad a temperatura ambiente; posteriormente se añadieron 300  $\mu$ L de fenilacetato (10 mM) y se midió la absorbancia a 270 nm cada minuto, durante 5 minutos. La actividad se expresó en U/mL basado en el coeficiente de extinción molar de 1.31 mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> para el fenilacetato.

#### Actividad CMPAasa

La actividad CMPAasa se determinó de acuerdo al método de Richter et al. (2008) con 4-clorometilfenil-acetato (4-CMPA) como sustrato. Se realizó una dilución 1:40 de plasma con amortiguador de dilución (Tris-HCl 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 8.0). La mezcla de reacción consistió en 60  $\mu$ L de plasma, 295.2  $\mu$ L de amortiguador de dilución, y 304.8  $\mu$ L de 4-CMPA (3 mM). La absorbancia se midió a 280 nm cada minuto durante 5 minutos a 25 °C. La actividad se expresó en U/mL considerando un coeficiente de extinción molar del producto de hidrólisis, 4-clorometil-fenol de 1.30 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

#### Validación analítica

La reproducibilidad de las determinaciones enzimáticas se evaluó a partir de controles internos con valores conocidos. El coeficiente de variación intraensayo fue  $\leq 5$  %.

#### Análisis estadísticos

Se generó una base maestra constituida por las variables obtenidas de los instrumentos y datos analíticos. Se aplicó un análisis estadístico descriptivo a las características antropométricas, estilo de vida y percepción del riesgo. Se calcularon medias geométricas e intervalos de confianza y proporciones. Se observó una distribución no paramétrica de las variables, por lo que las comparaciones se realizaron por la prueba de U de Mann-Whitney y las proporciones por Ji-cuadrada. Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico Stata 12 (stata statistical software, stata corporation, college station, Texas) y GraphPad Prism 6.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características antropométricas de la población

En el estudio participaron 102 fumadores quienes fueron encuestados y donaron muestra en dos

períodos distintos: enero a agosto de 2014 y agosto a diciembre de 2015. La media geométrica (MG) de la antigüedad laboral fue de 4.4 años con un rango entre 5 meses a 49 años. La MG de la edad fue de 35.2 años, con un rango entre 19-67 años. El 81.4 % de la población de estudio fueron del género masculino y el 18.6 % del femenino. La MG del índice de masa corporal (IMC) de la población en general fue de 28.9; la cual se encuentra por arriba del valor considerado como peso normal (IMC de <25) de acuerdo a los criterios de WHO (2006); cabe mencionar que del primer al segundo periodo, se observó un aumento de 15.7 % en el número de personas con obesidad. En el **Cuadro I** se resumen las características de la población en ambos periodos de estudio.

Por otro lado, se observó que los fumigadores trabajan 7.2 horas diarias, con un rango que va de a 2 a 13 horas. Para realizar su trabajo, el 61.8 % utiliza equipo de fumigación como vehículos con bomba nebulizadora, bomba Hudson, motobomba o aspersor

de mochila, mientras que el 47% aplica o distribuye los compuestos directamente con sus manos. Esto último fue observado principalmente en el caso de abatizadores. La MG de los kilogramos de plaguicidas utilizados diariamente por fumigador fue menor en el segundo periodo con respecto al primero, de 3.4 kg y 1.6 kg, respectivamente ( $p=0.01$ ). En cuanto a la formulación, se observó una tendencia en el uso de formulaciones líquidas, 12.9 L en el primer periodo y 21.5 L en el segundo ( $p=0.36$ ).

#### Plaguicidas utilizados en actividades de fumigación

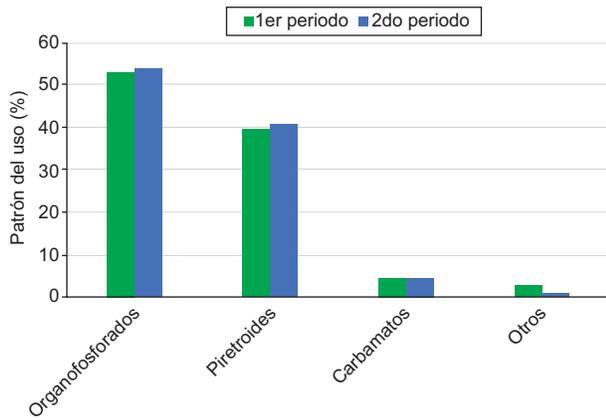
Los datos obtenidos indican que los compuestos más utilizados para tareas de fumigación urbana en el estado de Nayarit son los insecticidas; de los cuales, los más empleados pertenecen al grupo de OF (54.14 %), seguidos de los piretroides (40.69 %), CB (4.48 %), entre otros grupos (0.69 %) (**Fig. 2**).

De acuerdo con la clasificación de la WHO (2009), 8.3% de los plaguicidas utilizados pertenecen

**CUADRO I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Característica	1er. periodo (enero-agosto 2014) (n=102)	2do. periodo (agosto-diciembre 2015) (n=102)	$p^a$
<b>Género [n (%)]</b>			
Femenino	19 (18.6)	19 (18.6)	
Masculino	83 (81.4)	83 (81.4)	
<b>Edad* (rango) [n (%)]</b>			
19-28	23 (22.5)	19 (18.6)	
29-38	44 (43.1)	40 (39.2)	
39-48	26 (25.5)	33 (32.4)	
≥49	9 (8.8)	10 (9.8)	
IMC*± [n (%)]	28.4	29.6	0.04
Bajo peso	1 (1.0)	-	
Peso normal	20 (19.6)	13 (12.7)	
Sobrepeso	49 (48.0)	41 (40.2)	
Obesidad	32 (31.4)	48 (47.1)	
Fumadores activos (%)	36 (35.3)	28 (27.4)	0.21
Fumador pasivo (%)	65 (63.7)	80 (78.4)	0.01
Consumo de alcohol (%)	86 (84.3)	89 (87.2)	0.27
Consumo de drogas (%)	9 (8.8)	8 (7.8)	0.39

\*Los valores se presentan como medias geométricas, ±Clasificación según la World Health Organization (WHO 2006): Bajo peso=<18.5 kg/m<sup>2</sup>; Rango normal=18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso=25-29.9 kg/m<sup>2</sup>; Obesidad= ≥30 kg/m<sup>2</sup>. <sup>a</sup>Los valores de p se obtuvieron por la prueba de Ji-cuadrada. Los valores de p para las medias geométricas de edad e IMC se obtuvieron por la prueba de U-Mann Whitney.



**Fig. 2.** Frecuencia de plaguicidas por familia química utilizados en dos periodos de muestreo (2014-2015)

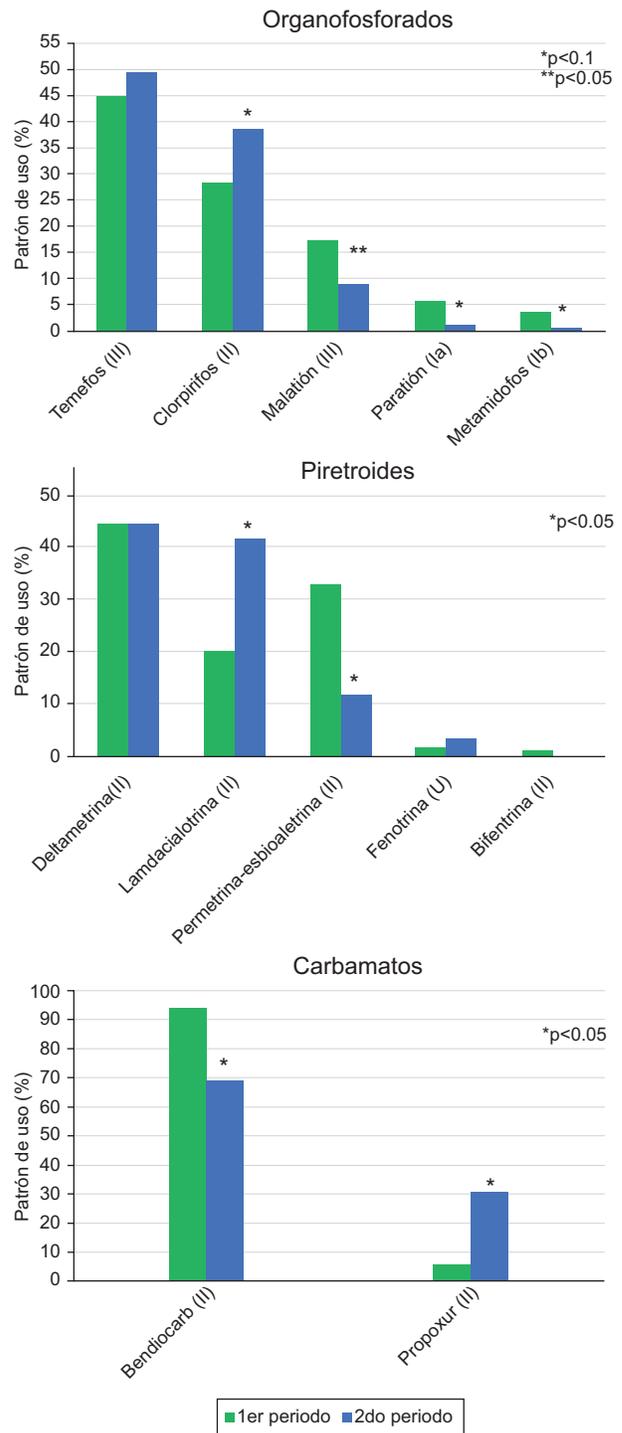
al grupo “Ia” es decir están considerados como extremadamente peligrosos, mismo porcentaje que los clasificados como “Ib”, considerados altamente peligrosos. En el segundo periodo de muestreo, se observó un aumento en la frecuencia del uso de clorpirifos, lambdacialotrina y propoxur, así como una disminución en el uso de malatión, permetrina-esbioaletrina y bendiocarb. Si bien los datos sugieren el uso de paratión y metamidofos, es importante resaltar que los fumigadores que los utilizan también realizan tareas de fumigación en campos agrícolas, por lo que refleja posiblemente su uso en este sector (Fig. 3).

**Uso de equipo de protección**

El 95.1 % de los fumigadores no utilizan el equipo mínimo de protección (mascarilla o cubre bocas, guantes y lentes), necesario para reducir el riesgo de efectos nocivos a la salud. Sólo el 34.3 % mencionó usar mascarilla frecuentemente y el 8.8 % guantes; no se observaron diferencias significativas en el uso de equipo entre género ( $p=0.98$ ) o edad de los fumigadores ( $p=0.57$ ).

**Percepción del riesgo**

El 28.4 % de los fumigadores no conoce el nombre de los plaguicidas que utiliza y el 31.4 % no lee las etiquetas de los mismos. El 39.2 % consume alimentos mientras trabaja y el 81.4 % mencionó que se moja o salpica con éstos mientras los aplica. Por otro lado, solo el 67.6 % mencionó saber que es una intoxicación por estos compuestos y el 9.8 % de la población reportó haberse intoxicado por lo menos una vez. Asimismo, el 95.1 % de la población considera que estos productos químicos suponen algún riesgo para la salud y el 74.5 % consideró su ocupación

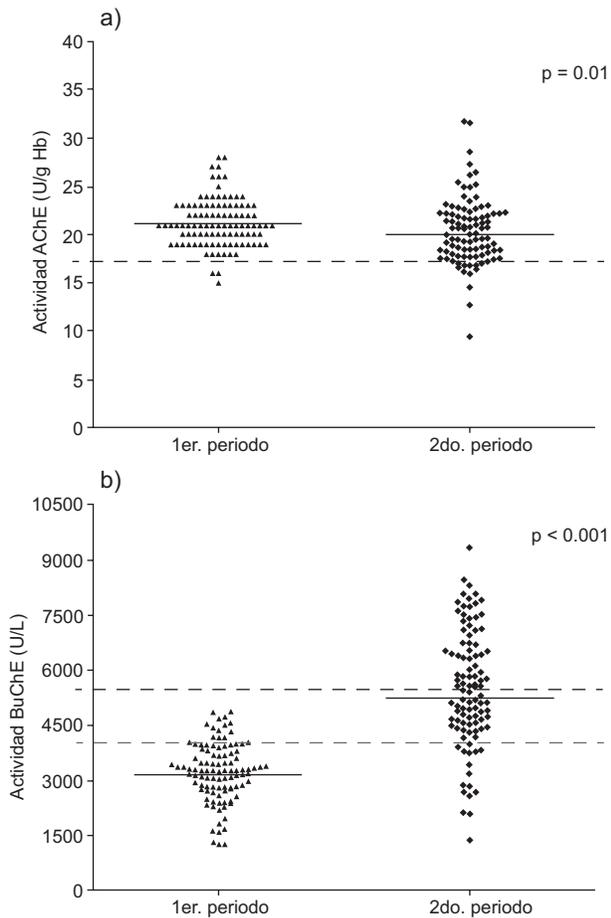


**Fig. 3.** Porcentaje de uso de plaguicida en dos periodos de muestreo (2014-2015) de acuerdo a la familia química. Clasificación de acuerdo a la WHO (2009): clase Ia (extremadamente peligroso); clase Ib (altamente peligroso); clase II (moderadamente peligrosos); clase III (ligeramente peligroso); clase U (improbable que presente peligro agudo). Valores de  $p<0.05$  indican diferencias significativas entre los periodos de muestreo. Los valores de  $p$  se obtuvieron por la prueba de Ji-cuadrada

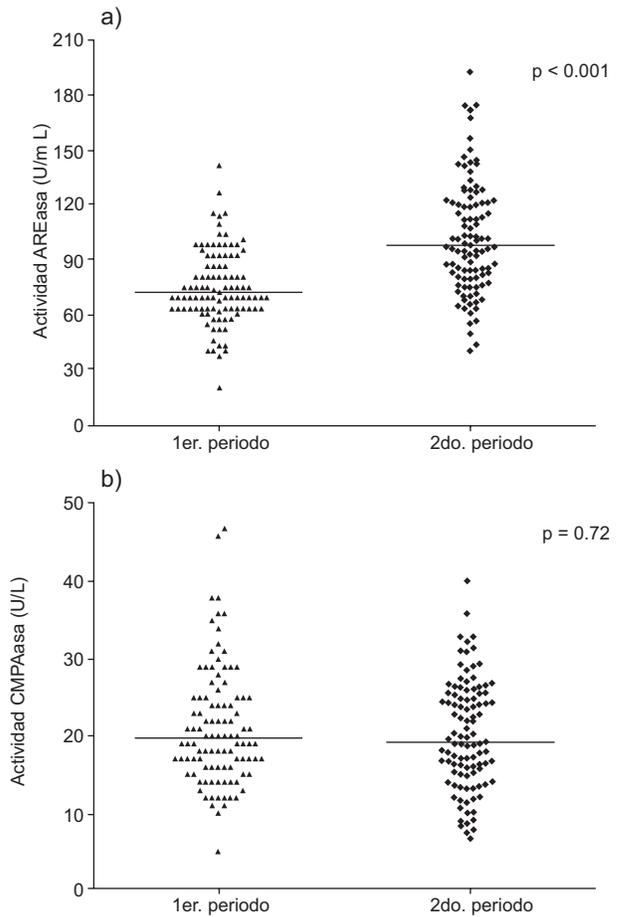
como peligrosa. El 16.7 % de los participantes mencionó conocer la reglamentación que establece la NOM-256-SSA1-2012 (SSA 2012), la cual rige las condiciones sanitarias necesarias para el personal dedicado a servicios urbanos de control de plagas.

**Biomarcadores de exposición a plaguicidas OF y CB**

Los resultados de los biomarcadores evaluados se muestran en las **figuras 4 y 5**. Con respecto a la actividad de AChE, durante el primer periodo el 3.2 % de los participantes mostraron valores inferiores a los considerados como normales (17-45 U/g de Hb); mientras que en el segundo periodo, el 9.8 % de la población de estudio mostró valores menores a este



**Fig 4.** Actividad de la enzima Acetilcolinesterasa (AChE) (a) y Butirilcolinesterasa (BuChE) (b) en dos periodos de estudio. La línea continua indica la media geométrica poblacional. La línea punteada en color negro, indica el límite inferior del valor de referencia para hombres y la línea punteada color gris, para mujeres. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de U-Mann Whitney. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo



**Fig 5.** Actividad arilesterasa (AREasa) (a) y CMPAasa (b) en dos periodos de estudio. La línea continua indica la media geométrica poblacional. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de U-Mann Whitney. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo

rango. No se observaron diferencias entre géneros ( $p=0.20$ ). Por otro lado, se observó un aumento significativo en la actividad de BuChE en el segundo periodo de evaluación ( $p < 0.001$ ), sin diferencias significativas entre género ( $p=0.93$ ). En el primer periodo, el 95 % de los participantes tuvo valores de actividad BuChE por debajo de los considerados de referencia (5400 a 13200 U/L para adultos mayores de 40 años; 4300-11500 U/L para mujeres entre 16-39 años), mientras que en el segundo periodo el 21.8 % de los participantes mostraron actividad BuChE por debajo del límite de referencia.

Con relación a las actividades PON1, también se observó un aumento significativo en la actividad AREasa en el segundo periodo de muestreo ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la actividad CMPAasa, se mantuvo sin diferencias significativas entre los periodos de muestreo ( $p=0.72$ ). Por otro lado, no se

observan diferencias significativas en las actividades PON1 entre género en los dos periodos evaluados ( $p=0.72$  y  $p=0.56$  respectivamente).

### **Sintomatología asociada con la exposición a plaguicidas**

Los principales síntomas reportados por los participantes fueron cefalea (61.76%), irritación en la piel (53.92%), ardor en ojos (51.96%), hormigueo o entumecimiento en brazos o piernas (47.06%) y mareos (44.15%), entre otros. No se observaron diferencias significativas entre los dos periodos evaluados, pero los síntomas de dolor de cabeza y mareos, fueron reportados más frecuentemente en hombres que en mujeres ( $p<0.001$ ).

## **DISCUSIÓN**

Nayarit es uno de los estados a nivel nacional que presenta las tasas más altas de intoxicación por plaguicidas (11.6) (SINAVE/DGE/SUAVE 2013). Sin embargo, debido a la falta de regulación y monitoreo en el país, no se tiene información detallada sobre cuáles sustancias se utilizan por sector, por temporada y localización geográfica.

Diversas investigaciones han reportado el patrón de uso de estos xenobióticos en el país, entre ellos, Benítez y Bárcenas (1996), quienes describieron que en el Golfo de México, los compuestos más empleados en el estado de Campeche para 1996 fueron los insecticidas, principalmente OF, seguido de CB, organoclorados y piretroides. Asimismo, Leyva-Morales et al. (2014) reportaron que en el Valle de Culiacán, Sinaloa, en el año 2012, los que más frecuentemente se usaron en la producción agrícola fueron los fungicidas, seguidos de herbicidas e insecticidas, aunque la proporción de uso fue variada dependiendo del ciclo agrícola. Las clases químicas más empleadas en Sinaloa fueron ditiocarbamatos, bupiridilos, seguidos de OF, organoclorados, compuestos inorgánicos, CB y piretroides. Concretamente en Nayarit, los más utilizados y comercializados para el año 2010 y 2011 fueron los OF, seguidos de los piretroides, CB y organoclorados, (González-Arias et al. 2010; Rojas-García et al. 2011). Estos datos concuerdan con lo observado en el presente estudio, lo que sugiere que el patrón de uso de estos xenobióticos se ha mantenido en el estado por lo menos desde el año 2010.

En cuanto a la percepción del riesgo por su uso, nuestros resultados sugieren de manera general una baja percepción del riesgo, lo cual, aunado a la falta de empleo de equipo de protección personal, podría

ser un determinante en el alto índice de intoxicaciones presentes en la entidad. Por lo anterior, se considera importante la implementación de cursos y talleres relacionados con seguridad laboral, incentivación del uso de equipo de protección adecuado, buenas prácticas de manejo de plaguicidas y sus residuos, así como estrategias para la prevención de los riesgos a la salud.

Por otra parte, en el presente estudio se determinaron las actividades de las enzimas colinesterasas (AChE y BuChE) y la enzima PON1 como biomarcadores de exposición y efecto a compuestos OF y CB. En este sentido, la actividad de AChE tuvo una MG en el segundo periodo de 20.1 U/g Hb, estos valores son similares a los reportados en otras poblaciones ocupacionalmente expuestas. Tal es el caso del estudio de Lozano-Paniagua et al. (2016) en trabajadores de invernadero en España, quienes encontraron una media de AChE de 18.8 U/g de Hb. Así también, Bernal-Hernández et al. (2014) reportaron una media de 23.8 U/g Hb en jornaleros agrícolas huicholes de Nayarit.

En cuanto a la actividad BuChE, se observó un aumento significativo en el segundo periodo ( $p<0.001$ ) con una MG de 5240.07 U/L. La inhibición enzimática de la BuChE es considerada junto con la inhibición de la AChE como un biomarcador clásico de exposición a OF y CB (Worek et al. 1999). Un estudio realizado por Rojas-García et al. (2011) en expendedores de plaguicidas mostró una MG de 7696 U/L en la actividad BuChE, la cual fue estadísticamente menor a la encontrada en un grupo no expuesto a estos compuestos. Así también, Albers et al. (2010) encontraron una disminución de BuChE en trabajadores de una empresa manufacturera de clorpirifos (7155 U/L) con respecto a un grupo de referencia.

Respecto a las actividades enzimáticas PON1, existen varios estudios en la literatura que refieren una menor actividad AREasa en poblaciones ocupacionalmente expuestas a OF (Zhang et al. 2014, Gokce et al. 2016) con respecto a poblaciones control, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este trabajo. En cuanto a la actividad CMPAasa, hasta donde sabemos sólo existe un estudio realizado por Bernal-Hernández et al. (2014) en agricultores indígenas de México, en el que reportaron tendencias de una disminución en la actividad CMPAasa en el grupo expuesto con respecto al grupo no expuesto. Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron diferencias en la actividad CMPAasa en ambos periodos de estudio.

Por otra parte, los plaguicidas más utilizados por la población son los OF, de los cuales temefos es empleado por el 92.2% de los fumigadores, mientras que clorpirifos es aplicado por el 63.5% de la población. Los daños a la salud ocasionados por estos

compuestos están relacionados principalmente con su capacidad para inhibir la actividad AChE; enzima que cataliza la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis del sistema nervioso, lo que ocasiona signos y síntomas relacionados con la sobre-estimulación de receptores muscarínicos y nicotínicos (Christenson et al. 1994, Ray y Richards, 2001). Los efectos clínicos que se asocian con la exposición a estos plaguicidas son dolor de cabeza, mareo o vértigo, dolor de estómago, falta de apetito, ojos llorosos, flemas, cansancio o debilidad, dolor muscular, náuseas o vómito, sudoración, dificultad para respirar, dolor en el pecho, hormigueo, salivación, nerviosismo, calambres, temblor en manos y cuerpo, visión borrosa y diarrea, que pueden complicarse con broncoconstricción, edema pulmonar y parálisis respiratoria, entre otros, dependiendo del grado de exposición (Palacios-Nava, 1999). En este sentido, la sintomatología reportada por los participantes de este estudio al igual que la referida en otras poblaciones de México, coincide con algunos de los síntomas descritos anteriormente (Palacios-Nava et al. 1999, Rendón et al. 2004, Rojas-García et al. 2011).

## CONCLUSIÓN

Los plaguicidas más empleados en actividades de fumigación son los insecticidas organofosforados, seguidos de piretroides y carbamatos. De manera general, los resultados de biomarcadores sugieren una mayor exposición a plaguicidas durante el periodo 2014. Así también, una necesidad de implementar estrategias de educación ambiental, encaminadas a disminuir la exposición a plaguicidas y por ende los efectos adversos ocasionados por un mal manejo y uso de plaguicidas.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Red Temática de Toxicología de Plaguicidas (CONACyT-280045) y a los participantes de este estudio. Este trabajo fue financiado por el Fondo SS/IMSS/ISSSTE-CONA-CyT-233803.

## REFERENCIAS

- Albers J.W., Garabrant D.H., Berent S. y Richardson R.J. (2010). Paraoxonase status and plasma butyrylcholinesterase activity in chlorpyrifos manufacturing workers. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 20, 79–89. DOI: 10.1038/jes.2009.9.
- Araoud M., Neffeti F., Douki W., Najjar M.F. y Kenani A. (2010). Paraoxonase 1 correlates with butyrylcholinesterase and gamma glutamyl transferase in workers chronically exposed to pesticides. *J. Occup. Health* 52, 383-388. DOI: doi.org/10.1539/joh.O10017
- Baldi I., Robert C., Piantoni F., Tual S., Bouvier G., Lebailly P. y Raheison C. (2014). Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217, 435-442. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.08.006
- Benítez J.A. y Bárcenas C. (1996). Golfo de México contaminación e impacto ambiental: diagnóstico y tendencias. Patrones de uso de los plaguicidas en la zona costera del Golfo de México. En: (A.V Botello, G.J.L. Rojas, J. Benítez y L.D. Zarate Eds.). *Epomex Serie Científica 5 Campeche México* pp. 155-167.
- Bernal-Hernández Y.Y., Medina-Díaz I.M., Barrón-Vivanco B.S., Robledo-Marengo M.L., Girón-Pérez M.I., Pérez-Herrera N.E., Quintanilla-Vega B., Cerda-Flores R. y Rojas-García A.E. (2014). Paraoxonase 1 and its relationship with pesticide biomarkers in indigenous mexican farmworkers. *J. Occup. Environ. Med.* 56, 281-290. DOI: 0.1097/01.jom.0000438381.25597.88
- Bolognesi C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res.* 543, 251-272. DOI: 10.1016/S1383-5742(03)00015-2
- Carmona-Fonseca J. (2003). Valores de colinesterasas en trabajadoras activas embarazadas, “menstruantes, usuarias de anticonceptivos o menopáusicas”. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 54, 146-156.
- Christenson W.R., Van Goethem D.L., Schroeder, R.S., Whale B.S., Dass P.D., Sangha G.K. y Thyssen J.H. (1994). Interlaboratory cholinesterase determinations and the effect on the results of statistical evaluation of cholinesterase inhibition. *Toxlet.* 71, 139-150. DOI: 10.1016/0378-4274(94)90174-0
- Cocco P., Fadda D., Billai B., D’Atri M., Melis M. y Blair A. (2005). Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res.* 65, 9588-9594. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1487
- Corsini E., Sokooti M., Galli C.L., Moretto A. y Colosio C. (2013). Pesticide induced immunotoxicity in humans: A comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 307, 123-135. DOI: 10.1016/j.tox.2012.10.009
- Del Puerto R.A.M., Suárez T.S. y Palacio E.D. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. Una revisión. *Rev. Cubana Hig. Epidemiol.* 52, 372-387.

- Eckerson H.W., White C.M. y La Du B.N. (1983). The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* 35, 1126-1138. PMC1685985
- Ellman G., Courtney K.D., Andres V. y Feather-Stone R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* 7, 88-95.  
DOI: 10.1016/0006-2952(61)90145-9
- FAO (2016). Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT. Pesticides Use [en línea]. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP> 14/01/2017
- Furlong C.E., Richter R.J., Seidel S.L. y Motulsky A.G. (1988). Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterasa in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 230-238. PMC1715392
- Gamlin J., Diaz Romo P. y Hesketh T. (2007). Exposure of young children working on Mexican tobacco plantations to organophosphorous and carbamic pesticides, indicated by cholinesterase depression. *Child Care Health Dev.* 33, 246-248.  
DOI: 10.1111/j.1365-2214.2006.00702.x
- Gatto M.P., Fioretti M., Fabrizi G., Gherardi M., Straffella E. y Santarelli L. (2014). Effects of potential neurotoxic pesticides on hearing loss: A review. *NeuroToxicology.* 42, 24-32.  
DOI: 10.1016/j.neuro.2014.03.009
- Gokce, B., Gencer, N., Arslan, O., Karatas, M.O. y Alici, B. (2016). *In vitro* inhibition effect of some coumarin compounds on purified human serum paraoxonase 1 (PON1). *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 31, 534-537.  
DOI: 10.3109/14756366.2015.1043297
- González-Arias C.A., Robledo-Marengo M.L., Medina-Díaz I.M., Velázquez-Fernández J.B., Girón-Pérez M.I., Quintanilla-Vega B., Ostrosky-Wegman P., Pérez-Herrera N.E. y Rojas-García A.E. (2010). Patrón de uso y venta de plaguicidas en Nayarit, México. *Rev. Int. Contam. Ambie.* 26, 221-228.
- Hargreaves A.J. (2012). Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. En: *Neurodegenerative diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology.* (A. Shamim, Ed.). Springer Nature, Berlin, Alemania, Vol. 724, pp 189-204.  
DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_15.
- Leyva-Morales J.B., García de la Parra L.M., Bastidas Bastidas P.J., Astorga Rodríguez J.E., Bejarano Trujillo J., Cruz Hernández A., Martínez Rodríguez I.E. y Betancourt Lozano M. (2014). Uso de plaguicidas en un valle agrícola tecnificado en el noroeste de México. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 30, 247-261.
- Lozano-Paniagua D., Gómez Martín A., Gil F., Parrón T., Alarcón R., Requena M., Lacasaña M. y Hernández A.F. (2016). Activity and determinants of cholinesterases and paraoxonase-1 in blood of workers exposed to non-cholinesterase inhibiting pesticides. *Chem. Biol. Interact.* 259, 160-167.  
DOI: 10.1016/j.cbi.2016.04.008
- Maroni M., Colosio C., Ferioli A. y Fait A. (2000). Biological monitoring of pesticide exposure: a review. *Introduction. Toxicology* 143,1-118.  
DOI: 10.1016/S0300-483X(99)00152-3
- Martínez-Valenzuela C., Gómez-Arroyo S., Villalobos-Pietrini R., Waliszewski S., Calderón-Segura M.E., Félix-Gastélum R. y Alvarez-Torres A. (2009). Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa State, Mexico. *Environ. Int.* 35, 1155-1159.  
DOI: 10.1016/j.envint.2009.07.010
- Moretto A. y Colosio C. (2011). Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: The example of Parkinson's disease, review. *Neuro-Toxicology.* 32, 383-391.  
DOI: 10.1016/j.neuro.2011.03.004
- Naravaneni R. y Jamil K. (2007). Determination of AChE levels and genotoxic effects in farmers occupationally exposed to pesticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 9, 723-731.  
DOI: 10.1177/0960327107083450
- Palacios-Nava M.E., Paz-Román P., Hernández-Robles S. y Mendoza-Alvarado L. (1999). Sintomatología persistente en trabajadores industrialmente expuestos a plaguicidas organofosforados. *Salud Pública de Mex.* 41, 55-61.
- Pamies D., Sogorb M.A., Fabbri M., Gribaldo L., Collotta A., Scelfo B., Vilanova E., Harris G. y Bal-Price A. (2014). Genomic and phenotypic alterations of the neuronal-like cells derived from human embryonal carcinoma stem cells (NT2) caused by exposure to organophosphorus compounds Paraoxon and Mipafos. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 905-926. DOI:10.3390/ijms15010905
- Ray D.E. y Richards P.G. (2001). The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxlet.* 120, 343-351.  
DOI: 10.1016/S0378-4274(01)00266-1
- Rendón V.O.J., Tinoco-Ojanguren R., Soares A.M.V.V. y Guilhermino L. (2004). Effect of pesticide exposure on acetylcholinesterase activity in subsistence farmers from Campeche, México. *Arch. Environ. Health* 59, 418-425. DOI: 10.3200/AEOH.59.8.418-425
- Richter R.J., Jarvik G.P. y Furlong C.E. (2008). Determination of paraoxonase (PON1) status without the use of toxic organophosphorates substrates. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 1, 147-52.  
DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.811638.
- Rojas-García A.E., Medina-Díaz I.M., Robledo-Marengo M.L., Barrón-Vivanco B.S., Girón-Pérez M.I., Velázquez-Fernández J.B., González-Arias C.A.,

- Albores-Medina A., Quintanilla-Vega B., Ostrosky-Wegman P., Rojas-García M.C., Pérez-Herrera N.E. y López-Flores J.F. (2011). Hematological, biochemical effects, and self-reported symptoms in pesticide retailers. *JOEM*. 53, 517-521.  
DOI: 10.1097/JOM.0b013e318215fbf2
- SSA (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-256-SSA1-2012. Condiciones sanitarias que deben cumplir los establecimientos y personal dedicado a los servicios urbanos de control de plagas mediante plaguicidas. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. 29 de enero de 2013.
- Sengupta P. y Banerjee R. (2014). Environmental toxins: Alarming impacts of pesticides on male fertility. *Hum. Exp. Toxicol.* 33, 1017-1039.  
DOI: 10.1177/0960327113515504
- SINAVE/DGE/SUAVE (2013). Boletín epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. Panorama histórico de morbilidad y mortalidad por intoxicación por plaguicidas en México 1995-2012. 30, 33-35 [en línea]. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2013/completo/sem34.pdf> 13/12/2016
- Strelitz J., Engel L.S. y Keifer M.C. (2014). Blood acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as biomarkers of cholinesterase depression among pesticide handlers. *Occup. Environ. Med.* 71, 842-847.  
DOI: 10.1136/oemed-2014-102315
- Sundaramoorthy R., Velusamy Y., Balaji A.P., Mukherjee A. y Chandrasekaran N. (2016). Comparative cytotoxic and genotoxic effects of permethrin and its nanometric form on human erythrocytes and lymphocytes in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 25, 119-24.  
DOI: 10.1016/j.cbi.2016.08.001
- WHO. World Health Organization. (2006). BMI Classification. Global Database on Body Mass Index [en línea]. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) 15.12.2016
- WHO. World Health Organization. (2009). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009 [en línea]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44271/1/9789241547963\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44271/1/9789241547963_eng.pdf) 27/12/2016
- Worek F., Mast U., Kiderlen D., Diepold C. y Eyer P. (1999). Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clin. Chim. Acta* 288, 73-90.  
DOI: 10.1016/S0009-8981(99)00144-8
- Zhang X., Sui H., Li H., Zheng J., Wang F., Li B. y Zhang Y. (2014). Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in northern Han Chinese workers exposed to organophosphate pesticides. *Exp. Biol. Med.* 239, 232-239.  
DOI: 10.1177/1535370213513983