

Naturaleza y acciones de los plaguicidas organofosforados sobre el ambiente y la salud

Guadalupe Prado Flores,¹ Javier Olivares Orozco,²
Fidel Payán Zelaya³ y Georgina Alarcón Ángeles⁴

Resumen. *Las acciones de los plaguicidas organofosforados y sus efectos sobre la salud y el medio ambiente derivan de su naturaleza química y sus funciones. De ellas se coligen los daños que manifiestan en los organismos vivos y la contaminación de los recursos abióticos. En el presente trabajo se presentan las estructuras de compuestos frecuentes, agentes fisicoquímicos que inducen alguna actividad tóxica, mecanismos básicos de acción y farmacocinética. Igualmente se analizan tanto relaciones entre la naturaleza de algunos compuestos, su toxicidad y los efectos sobre la salud, como metodologías relevantes de cuantificación con sus características analíticas.*

Palabras clave: *plaguicidas organofosforados, naturaleza, toxicidad, salud.*

¹ Profesor-Investigador, Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, e-mail: gprado@correo.xoc.uam.mx

² Profesor-Investigador, Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, e-mail: olivares@correo.xoc.uam.mx

³ Profesor-Investigador, Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, e-mail: fpayan@correo.xoc.uam.mx

⁴ Profesor-Investigador, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, e-mail: galarcon@correo.xoc.uam.mx

Abstract. *Toxic action of pesticides on health and the environment derives from their nature and functions, from which the damages to living organisms and abiotic resources are collated. We present structures of several compounds, physicochemical agents that induce some toxic activity, mechanisms of action and pharmacokinetics. The relationships between nature, toxicity, management and health are analyzed. Also, relevant quantification methodologies and its analytical properties are shown.*

Keywords: *Organophosphate pesticides, chemical structure, toxicity, health.*

INTRODUCCIÓN

La importancia ambiental y sanitaria de los plaguicidas organofosforados (POF) en México deriva principalmente de aplicaciones como insecticidas, fungicidas y herbicidas para controlar plagas de insectos, hongos y malezas en cereales, frutales, leguminosas, pastos, hortalizas, oleaginosas, y cultivos de importancia comercial como algodón, tabaco y café. Los beneficios en los rendimientos de cosechas son reales, no obstante, se han registrado efectos contaminantes sobre el ambiente que tienen directa influencia sobre la salud. El Cuadro 1 muestra la cobertura del empleo preferente de los POF y el dinamismo productivo de las zonas geográficas donde se cultivan estos productos.

Aspectos teóricos de los plaguicidas organofosforados

Los POF son ésteres, amidas o tioles derivados de los ácidos fosfórico, tiofosfórico, ditiofosfórico, fosfónico o fosfénico. Entre ellos destacan los fosfatos, O-fosfortioatos o tionatos, fosforoamidatos, S-fosfortioatos o tiolatos, fosfonatos y los fosforoditioatos o tiolotionatos. Las estructuras que poseen uniones P=O son llamados oxones; por ejemplo, el glifosato

y el diclorvos. Los que tienen enlaces P=S son tiones, entre los que se encuentran el malatión, paratión, diazinón y clorpirifos. En sus estructuras se distinguen grupos alquilo y anillos aromáticos o nitrogenados. En el cuadro 1 se presentan seis ejemplos de ellos.

Las acciones biológicas de los POF son consecuencia de sus propiedades fisicoquímicas. Resaltan la persistencia, la bioacumulación, la biomagnificación y la toxicidad. Según Semarnat (2013) la persistencia es la capacidad de una sustancia para permanecer en el ambiente después de su liberación, manteniendo sus características de toxicidad. La bioacumulación es el proceso de depósito gradual de una sustancia en tejidos vegetales o animales que no pueden ser excretados porque los organismos no tienen la capacidad de metabolizarlos. La biomagnificación se refiere al transporte natural de las sustancias a través de las cadenas tróficas, donde los eslabones superiores las contienen en mayor cantidad. La toxicidad los hace responsables directos de efectos graves sobre la salud y el ambiente (Semarnat, 2013; Ko *et al.*, 2018).

Cuadro 1. Plaguicidas organofosforados aplicados en zonas de alta actividad agrícola en México

Sitio	POF aplicados	Cultivos	Referencia
Sinaloa	Clorpirifos, Dimetoato, Malatión, Monocrotofos, Paratión metílico, Glifosato Paratión, Disulfotón, Famfur, Tianazín, Diazinón, Diclorvos.	Maíz, Sorgo, Jitomate, Papa, Frijol, Sandía, Mango, Pepino, Cártamo.	Leyva <i>et al.</i> , 2017
Sonora (Valle del Yaqui)	Dimetoato, Clorpirifos, Dioxatión, Metamidofos, Paratión metílico	Maíz, Garbanzo, Cártamo, Cítricos, Algodón.	García <i>et al.</i> , 2017
Bajío de Guanajuato	Omeotato, Dimetoato, Clorpirifos, Diclorvos, Glifosato, Malatión, Paratión metílico.	Maíz, Trigo, Sorgo, Cebada.	Pérez <i>et al.</i> , 2017
Edo. de México	Monocrotofos, Profenofos, Omeotato, Paratión metílico, Diazinón, Malatión, Dochlorvos, Clorpirifos etilo.	Flores, Hortalizas, Frutos.	Castillo <i>et al.</i> , 2017
Chiapas	Glifosato, Monocrotofos, Paratión metílico.	Maíz, Flores.	Gómez, 2017; Rendón von O. 2017
Campeche	Glifosato, Clorpirifos, Diazinón, Malatión, Metamidorfos, Omeotato, Paratión Metílico	Maíz, Arroz, Sorgo, Caña de azúcar, Soya Frijol, Soya, Chile, Calabaza, Sandía, Mango, Naranja, Limón.	Gómez, 2017; Hernández <i>et al.</i> , 2017
Yucatán	Clorpirifos, Glifosato, Metamidorfos, Clorpirifos.	Tomate, Chile, Pimiento, Soya, Maíz, Sorgo, Pepino.	Gómez, 2017; Hernández <i>et al.</i> , 2017

Acciones de los POF

Los plaguicidas manifiestan las siguientes características: i) estabilidad estructural que se relaciona con su vida media y, por tanto, es la base de su persistencia (clorpirifos: 4 a 7 días (d); diclorvos: 5 a 8 d; malatión y paratión: 7 d y diazinón 90 d; el paratión se acumula en forma de paraoxón y tiene alta persistencia) (Rothleim *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2016); ii) presión de vapor y volatilidad, las cuales son una de las causas de su dispersión, como de la consecuente bioacumulación y biomagnificación; iii) liposolubilidad de sus ejemplares, que permite atravesar membranas lipídicas, modificar la permeabilidad, acumularse en tejidos y secreciones ricos en grasas, así como menor excreción por las vías urinarias; iv) degradación por hidrólisis alcalina o por oxidación con lo que se generan compuestos de difícil eliminación y se acumulan con daños a la salud (Farner *et al.*, 2017).

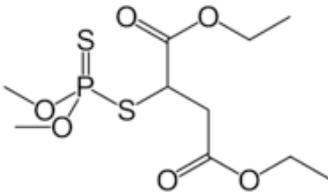
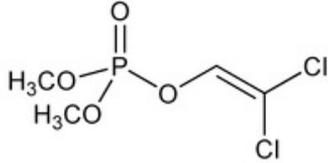
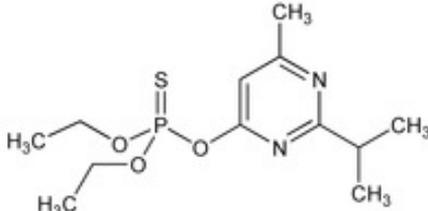
Destino Ambiental de los POF

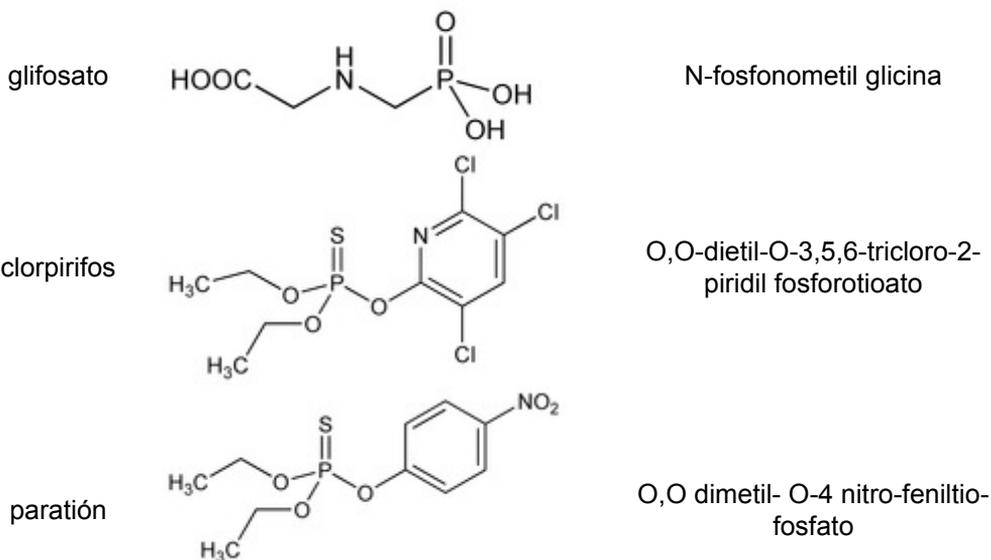
Es importante reconocer que las presentaciones comerciales de los plaguicidas contienen un principio activo, el cual es adicionado con coadyuvantes como adherentes, fluidificantes y estabilizantes que amplifican su acción. Igualmente, se emplean ciertos vehículos que hacen más efectiva su entrada a la planta o al organismo diana.

Con mucha frecuencia se usan aceites minerales, de los que se ha mostrado que tienen efectos carcinogénicos en piel, hígado y pulmón. Además, los productos comerciales disponibles para ser aplicados contienen impurezas relacionadas con el principio activo, las cuales en su mayoría son peligrosas (Sánchez y Sánchez, 1984; De los Santos *et al.*, 1997). Se han dado estimaciones que sólo 5% de las aplicaciones penetra el cultivo diana y el producto se disemina en una proporción hasta 200 veces mayor al que contiene el organismo al cual se le ha hecho la aplicación (De los Santos *et al.*, 1997).

Adicional al efecto directo sobre el organismo diana, es frecuente que se presente una acumulación de residuos tóxicos en los individuos que manejan estas sustancias. Los estudios de López y López (1993) evidenciaron la frecuencia de riesgo en poblaciones expuestas. Recientemente se ha mostrado que las condiciones que privan en grandes poblaciones de trabajadores agrícolas en el territorio mexicano son desde inseguras hasta peligrosas (Castillo *et al.*, 2017; Gómez, 2017; Hernández *et al.*, 2017).

Cuadro 2. Estructura química y nomenclatura de seis plaguicidas organofosforados (POF)

plaguicida	estructura química	nomenclatura IUPAC
malatión		2-[(dimetoxifosforotioil)sulfanil] dietil butanodioato,
diclorvos		2-2-diclorovinil dimetil fosfato
diazinon		O,O-dietil-O-2-isopropil-6-metil-4 pirimidil fosforotioato



Fuente: Adaptado de (IARC, 2015).

Los procesos de aplicación y dispersión del plaguicida o sus derivados alcanzan a los medios abióticos, a los alimentos y sus consumidores. Esta acción que disemina los productos asperjados se favorece por diversos fenómenos físicos y otros de naturaleza química. Los reportes de residuos de malatión, diazinón y clorpirifos en jugos de frutas muestran la contaminación de medios abióticos y el transporte por la cadena alimentaria (Farajzadeh *et al.*, 2016).

Es importante considerar los fenómenos de acción directa que mueven las formulaciones por los medios abióticos y las cadenas tróficas, así como las interacciones entre los xenobióticos y las matrices biológicas. Los plaguicidas sufren transformaciones físicas, químicas y

biológicas; entre ellas, los fenómenos de adsorción, volatilización, dispersión, fotólisis y degradación química o bacteriana.

La adsorción depende del compuesto xenobiótico, de sus características fisicoquímicas de polaridad, solubilidad o hidrofobicidad, de las condiciones de humedad, temperatura, pH, la materia orgánica con que interacciona y la naturaleza del material en que se adsorbe. Es de importancia fundamental la materia coloidal del suelo, la cual es responsable directa de la adsorción del plaguicida al medio edáfico (Sánchez y Sánchez, 1984).

El parámetro que mide la solubilidad de una sustancia en medios orgánicos en relación al agua es el logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua, $\log K_{ow}$. Ramírez (2015) ha reportado que el clorpirifos se adsorbe al suelo por largos períodos por sus características de baja solubilidad en agua ($1.05 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$). Su $\log K_{ow}$ es de 4.7, presión de vapor a 25°C de 1.43 mPa y baja capacidad de degradación dada por su estructura química estable (PPDB, 2017). Adicional a los POF como contaminantes de los medios abióticos, Zhang *et al.* (2017) estudiaron la relación entre la solubilidad y la estabilidad molecular en estructuras de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y su co-contaminación. Los autores hallaron que la translocación de HAPs hasta tejidos de maíz estuvo correlacionada con valores de $\log K_{ow}$ menores a 4.5, es decir, con menor liposolubilidad o mayor solubilidad en el agua del suelo.

La volatilización de parte del producto depende de su presión de vapor. En los POF esta propiedad es muy variable, ya que depende del estado físico de las formulaciones sólidas o líquidas. Las frecuentes formulaciones líquidas son más volátiles, cualidad que se aumenta por la temperatura ambiental. A mayor grado de volatilidad se favorece la contaminación del agua, suelo y/o aire distantes, con mayor ingreso al cuerpo por la vía respiratoria. El paratión tiene una presión de vapor de $5 \times 10^{-3} \text{ Pa}$ y el malatión de $16.6 \times 10^{-3} \text{ Pa}$, lo cual significa que el último es más volátil.

Las partículas minerales presentes en el suelo favorecen la acumulación de estos compuestos y, a su vez, son fuente de dispersión de los mismos. Liu *et al.* (2016) estudiaron la relación entre partículas de metales en el suelo sembrado con trigo (*Triticum aestivum* L.) y encontraron mayor riesgo de contaminación al cultivo por Mn, Ni y Pb que por Cu, Fe y Zn.

Por lixiviación, los productos que penetran en el suelo afectan micro flora y micro fauna edáficos, por tanto, el suelo pierde fertilidad. Por el drenaje, las disoluciones o suspensiones cargadas de los compuestos extraños llegan a los mantos freáticos. Las lagunas, ríos y los océanos son los recipientes finales que acumulan y dispersan productos disueltos o particulados en sedimentos y materia orgánica. Daud *et al.* (2017) han mostrado que el agua potable ingerida por 80% de la población paquistaní está cargada de contaminantes domésticos, industriales, así como de fertilizantes y plaguicidas empleados en la agricultura. Esta condición ha sido vinculada con 80% de las patologías y 33% de las muertes.

Algunas sustancias son sensibles a la luz y se oxidan. Este proceso cambia la reactividad química con la generación de radicales libres que aumentan la toxicidad. La formación de radicales superóxido e hidroxilo, peroxilo, hidroxiperoxilo, anión hidroxilo, peróxido de hidrógeno y especies reactivas de nitrógeno son responsables de transformaciones en moléculas nucleofílicas como ADN y proteínas. Estos cambios se manifiestan en patologías degenerativas, cáncer y envejecimiento celular. Se ha mostrado que diazinón, malatión y glifosato sufren estas transformaciones (Selmi *et al.*, 2012; Girón *et al.*, 2013; Barbosa *et al.*, 2017).

La degradación de los compuestos en condiciones externas o internas por el metabolismo y las biotransformaciones puede conducir a sustancias más tóxicas que el material original (Sánchez y Sánchez, 1984). El paratión, con una vida media de 180 d, genera el metabolito paraoxón de mayor toxicidad y vida media de 144 d (Dyguda-Kazimierowicz *et al.*, 2014). Ciertos POF presentes en granos como el maíz y el trigo se degradan en almacenamiento en sub-productos tóxicos. El disulfotón lo

hace en disulfotón sulfóxido y disulfotón sulfona, así como el terbufos en terbufos sulfona. González *et al.* (2017) sometieron granos de maíz y de trigo a un almacenamiento por tres meses, encontrando en el maíz almacenado una degradación de 34% de metil-pirimifos y 86% de disulfotón. En los granos de trigo estimaron 69% de terbufos y 92% de disulfotón y metil-pirimifos. Sin embargo, los esterres sufren una hidrólisis con la que se forman sustancias de mayor solubilidad y menos tóxicas.

Por otra parte, las transformaciones que sufren los organismos pueden ser sistémicas o locales según la sustancia, su concentración, frecuencia de la exposición, hábitat y vulnerabilidad de los organismos o de ciertos órganos susceptibles a efectos específicos. La consecuencia de estos procesos se manifiesta como una presencia residual de los compuestos originales y/o sus metabolitos (Rothleim *et al.*, 2006). Dichas evidencias han sido reportadas en leche por Salas *et al.* en 2003. Lacasana *et al.* (2010) midieron clorpirifos y malatión en hormonas tiroideas. Gutiérrez y García (2011) registraron metil paratión en muestras de tejido adiposo en ganado bovino. Urióstegui (2013) estimó metamidofos en espermatoцитos, células germinales maduras y células somáticas. De forma semejante, Venerosi *et al.* (2015) encontraron clorpirifos en hipotálamo y amígdala cerebral en ratón, tanto de manera localizada como en distribución sistémica.

La residualidad de estos compuestos puede considerarse como la respuesta de un sistema que confronta una condición de estrés extremo. Los agentes que intervienen son propios de la sustancia y del medio, ya sea biótico o abiótico. De parte del compuesto, intervienen su naturaleza, formulación, dosis de aplicación y frecuencia de uso. Cuando la sustancia externa interactúa con un organismo participan su genoma, el consiguiente metabolismo, farmacocinética, farmacodinamia y su estado nutricional. En el caso de un animal, contribuyen además las prácticas pecuarias que se ejercen sobre él y las condiciones ambientales. La residualidad del diurón en agua ha sido analizada por Sabbioni y Turesky (2017), con la evidencia de que forma aductos con el ácido

desoxirribonucleico (ADN) de poblaciones acuáticas. Estas uniones covalentes del plaguicida o una fracción del mismo, con bases preferenciales de guanina, tienen el significado de alteraciones genotóxicas como la mutagénesis (Martínez, 2014).

También actúan las condiciones sociales, las presiones económicas y las políticas de salud, así como el ejercicio de la normalización sobre los usos del compuesto. Son múltiples las interrelaciones entre todas las variables dentro de un insecto, un hongo, una maleza o los tejidos animales que concentran los productos tóxicos. Dicho conjunto de variables manifiesta un dinamismo que en muchas ocasiones sobrepasa los límites de la regulación que el organismo hace con procesos de destoxicación y excreción, produciendo un grave daño que en ocasiones termina con la muerte.

Por las razones comentadas, la residualidad es un indicador que evidencia su presencia y permite cuantificar tanto la magnitud de las aplicaciones, como sus efectos contaminantes. Por efecto de estos procesos de transporte se conoce la trazabilidad de los compuestos y se reconoce su presencia en agua, suelo, aire, cultivos, alimentos de origen vegetal y animal, tejidos y también en algunas secreciones.

Acciones de los POF

Diversos estudios han dado información sobre los mecanismos de acción de los POF. El estrés oxidativo ha sido evidenciado como un mecanismo de acción con el que el plaguicida ejerce daño celular, el cual consiste en el desbalance celular del estado *redox*. Entre sus efectos se citan daños en biomoléculas de ADN, proteínas y lípidos de membrana, relación directa con cáncer y patologías multifactoriales (Saeidnia y Abdollahi, 2013; Toyokuni, 2016). Esta manera de acción se ha comprobado para el diazinón (Girón *et al.*, 2013), para el malatión (Selmi *et al.*, 2012; Toledo *et al.*, 2016), así como para el glifosato (Barbosa *et al.*, 2017).

La disrupción endocrina radica en alteraciones en la síntesis, transporte o degradación de hormonas. Lacasana *et al.* (2010) registraron esta manera de actuar en clorpirifos y malatión, principalmente en la glándula tiroidea. Los efectos sobre la transmisión del impulso nervioso se efectúan a través de la fosforilación de la serina de la AChE de eritrocito y la butirilcolinesterasa (BChE) del plasma sanguíneo (Lionetto *et al.*, 2013; Casida y Durkin, 2013).

Los mecanismos neurotóxicos del glifosato han sido estudiados al inicio y durante la maduración neuronal. Coullery *et al.* (2016) han dado información de un factor que induce la desregulación de la actividad catalítica de la CaMKII en células de mamífero. Venerosi *et al.* (2015) analizaron este mecanismo que ejerce el malatión sobre el aprendizaje en ratas.

Residuos de dietiltiotalquilos en la excreción de POF provocan modificaciones en la estructura del ADN al alquilar bases que tienen grupos nucleofílicos y conllevan a respuestas mutagénicas (Obiols, 1999; Ramírez, 2015). Acciones citotóxicas y genotóxicas se han evidenciado para el diclorvos al estudiar su presencia en la línea de cáncer de colon HCT 116. Se le encontró citotóxico al probar su viabilidad, su participación en la disminución del potencial de membrana mitocondrial y su contribución al modificar el proceso apoptótico. Indujo la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), seguida de lipoperoxidación al aumentar los niveles de malonaldehído (MDA). Con el Ensayo Cometa se valoró el daño provocado en el ADN (Ben Salem *et al.*, 2015).

Se han reportado respuestas genómicas por el polimorfismo del supresor tumoral p53:13964, del citocromo P450 1B1A3 (C>G) y sobre la expresión de la paraoxonasa 1 (PON1) (Liu *et al.*, 2016). Los mecanismos epigenéticos de metilación de citosinas del ADN, metilación y acetilación de histonas, hipermetilaciones, mutaciones múltiples, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y desintegración de la cromatina, se traducen en daños en genes, factores de transcripción y en las respectivas proteínas (Heard, 2016).

Otra manera de actuar de los POF es desregulando actividades enzimáticas. El glifosato actúa sobre la síntesis de aminoácidos aromáticos mediante la inhibición de la 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintetasa (Williams *et al.*, 2016).

La sinergia manifestada entre malatión con cipermetrinas y procloraz, así como entre diversos plaguicidas con metales pesados, implica, en la mayoría de ocasiones, estrés oxidativo y es otra forma de incidir en procesos cognitivos. Lanphear (2014) ha dado cuenta de la interferencia de los POF en las actividades cognitivas, disminuyendo el cociente intelectual en niños. En el mismo sentido, Gunier *et al.* (2016) han llamado la atención al calcular la disminución de esta capacidad entre -3.9 y -0.5 de la escala y de -4.4 y -1.3 en la comprensión verbal.

Los mecanismos por los cuales los POF actúan en las estructuras celulares con manifestaciones tóxicas tienen efecto por la biodisponibilidad que manifiesta el ser vivo por el xenobiótico. Esta capacidad depende de sus respuestas farmacocinéticas. Se ha mostrado que la absorción de los POF se hace por las vías oral, dérmica y respiratoria. También se ha comprobado que las exposiciones a sólidos son más efectivas por las vías dérmica y respiratoria. La exposición inhalatoria con aerosoles, gases o principios activos volátiles es más intensa que por las otras vías. La temperatura ambiental y la humedad relativa elevada son factores que favorecen la absorción cutánea de los POF. La toxicidad aguda por vía dérmica se mide con el LD_{50} en mg/kg de peso corporal; en cambio, la medida convencional en la exposición inhalatoria es la CD_{50} en mg/L de aire a las 4 horas de la exposición (Chen *et al.*, 2013).

Después que estos compuestos son absorbidos, se distribuyen por el torrente circulatorio de manera sistémica o particular. De acuerdo a su naturaleza lipofílica, se alojan en el tejido adiposo, riñón e hígado. La susceptibilidad de las madres preñadas y su producto es alta, porque hay un traspaso directo de los contaminantes maternos acumulados en el tejido adiposo hacia el feto. Venerosi *et al.* (2015) han informado que clorpirifos manifestó un efecto endocrino en madres preñadas y sus crías, además

de retraso de la condición psicomotora y la maduración cognitiva. En un modelo murino encontraron efectos en la locomoción, reconocimiento social y expresión de genes de marcadores neuroendocrinos en cerebro, además de alteraciones conductuales en la descendencia adulta de ambos sexos.

La transformación interna de los POF se hace preferentemente en el hígado. Su metabolismo involucra sistemas enzimáticos de hidrolasas, oxidasas de función múltiple, diversas isoformas del citocromo P450 y glutatión-S-transferasas. Entre las primeras, se conocen las esterasas B y la más estudiada es acetil colinesterasa (AChE), que actúa bloqueando el impulso nervioso. La metil paratión hidrolasa actúa sobre el sustrato correspondiente. Los oxones se hidrolizan con la paraoxonasa 1 (PON1), y a su vez dicha enzima modifica su acción por metil paratión y clorpirifos. Su acción metabólica se lleva a cabo por medio de receptores, tanto nicotínicos como muscarínicos. En los primeros, la acción está mediada por canales del ion sodio (Na^+) que facilitan la permeabilidad de la membrana; en los segundos, participan proteínas G en la recepción del estímulo y la señalización de la respuesta (Peter *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2016).

Los fenómenos de detoxificación se realizan en el hígado mediante dos fases consecutivas, las cuales consisten en la formación de moléculas oxidadas, y éstas se conjugan con moléculas polares que facilitan la excreción. La expulsión se realiza por orina y heces, eliminando ciertas cantidades del tóxico en forma de compuestos alquilfosfatos solubles en agua. La eliminación principal de los derivados con grupos alquilo son el dimetilfosfato (DMP) y el dietilfosfato (DEP), así como el dimetilditiofosfato (DMDTP) que tiene un efecto mutagénico al alquilar bases de ADN. Los compuestos con grupo tiol, producto de la eliminación son: dimetiltiofosfato (DMTP), dietiltiofosfato (DETP) y el dietilditiofosfato (DEDTP) (Oblois, 1999; Chen *et al.*, 2013). Se ha informado de respuestas mutagénicas de los residuos de dietiltiolalquilos como agentes alquilantes en el ADN (Ramírez, 2015).

Los efectos nocivos a la salud por los POF son muy amplios dado que afecta a los individuos humanos, otros animales y la biota en sus diversas estructuras y niveles. Para conocer la respuesta biológica a una sustancia tóxica se utilizan diversos modelos de estudio llamados biomarcadores, los cuales dan cuenta del efecto producido por el tóxico a diferentes niveles, ya sean moleculares, bioquímicos, fisiológicos o celulares. En su conjunto, representan un recurso para vigilar la salud de trabajadores en la previsión de daños, diagnóstico o seguimiento en los procesos de la agricultura intensiva.

Los biomarcadores de exposición ofrecen una señal del tóxico o su metabolito o la interacción entre ese agente y una célula diana, y se mide en un compartimento, ya sea una célula, tejido u órgano. En esta clasificación se encuentra la estimación de inhibición de la acetilcolinesterasa en eritrocito o la butirilcolinesterasa en suero, como respuestas metabólicas. En cambio, la formación de aductos con el ADN o los estudios de aberraciones cromosómicas por número o por forma son evidencias a nivel genómico (Martínez, 2014).

Los biomarcadores de efecto indican cambios bioquímicos, fisiológicos o de comportamiento como resultado de la exposición al tóxico. Incluyen modificaciones en la actividad celular, alteraciones enzimáticas, incremento o disminución de ARNm o proteínas. Es muy factible ver efectos por medio del análisis de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica, cavidad bucal u otras células *in vitro* (Martínez y Gómez, 2007; Prado *et al.*, 2009). Este estudio lo hace la Unión Europea (UE) para monitorear la respuesta de trabajadores agrícolas y mantener un seguimiento.

Los biomarcadores de susceptibilidad se refieren a la habilidad inherente o adquirida de un organismo para responder a la exposición de un xenobiótico. Muestran una relación causa-efecto o dosis-respuesta. En esta denominación se incluye la Prueba Cometa que valora la desagregación de ADN por medio de electroforesis de una sola célula en condiciones alcalinas (Prado *et al.*, 2009). Mediante este ensayo se ha

puesto de manifiesto la acción del diclorvos asociándolo con un efecto genotóxico (Ben Salem *et al.*, 2015).

También se hace monitoreo citogenético, valoración de cariotipos, intercambio de cromátidas hermanas (ICH), mediciones de la cinética de proliferación celular, apoptosis, valoración de las funciones hepáticas y renales con determinaciones de transaminasas, fosfatasa alcalina y del estatus *redox* mediante enzimas antioxidantes para informar de la condición de salud (Toledo, 2016). El autor estudió el estuario de Camichín, Nayarit en el territorio mexicano, en el cual encontró y midió la presencia de POF, metales pesados, bifenilos policlorados e hidrocarburos policíclicos. Estimó una probable sinergia de efectos de los profusos contaminantes que repercuten en oxidación de lípidos y proteínas, decremento de la AChE, como de las enzimas catalasa CAT, superóxido dismutasa SOD, glutatión-S-transferasa GST y glutatión peroxidasa GPx (Alpilux *et al.*, 2015; Toledo, 2016).

Acciones secundarias de los POF en organismos superiores

Las acciones más frecuentes de los POF sobre los individuos expuestos son las intoxicaciones que pueden ser leves, moderadas y severas. Se agrupan en tres síndromes: i) por su efecto muscarínico; ii) nicotínico; iii) sobre el sistema nervioso central (SNC). Las afecciones en los receptores muscarínicos se manifiestan en los ojos, membranas mucosas, bronquios, pulmón, tracto digestivo, corazón, vasos sanguíneos, vejiga, piel y glándulas exocrinas. La sintomatología por intoxicación de POF en bovinos presenta una sobre-estimulación colinérgica, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y estasis ruminal (Henderson *et al.*, 2012).

Las acciones de los POF sobre los receptores nicotínicos son especialmente graves. Al afectarse sinapsis ganglionares se presenta cefalea, mareos, palidez e hipertensión pasajera. En el músculo esquelético: calambres, debilidad generalizada y parálisis flácida. Por daños en el SNC

se han referido ansiedad, cefalea, confusión, depresión, convulsiones, perturbación mental, somnolencia y coma (Fernández *et al.*, 2010). Un estudio realizado por Palacios (2003) en unidades productivas de Sinaloa en el año 2000 mostró que 100% de los jornaleros estaban expuestos diariamente a la contaminación por plaguicidas. Evaluó 4% de intoxicaciones agudas y la sintomatología encontrada en estos jornaleros en fase aguda o persistente estuvo referida a problemas respiratorios, nerviosos, reproductivos y cansancio extremo.

Numerosos estudios evidencian la inhibición de la AChE por los POF. La serina del sitio activo de la AChE reacciona con el grupo fosforilo del plaguicida, y de esa manera inactiva a la enzima (Ofek y Soreq, 2013). Los oxones, que tienen enlaces P=O, son más sensibles a esta acción hidrolítica, mientras que los tionos con enlaces P=S penetran con mayor facilidad las membranas y son susceptibles de transformarse en oxones.

Las sinapsis colinérgicas se dan en fibras nerviosas autónomas preganglionares, postganglionares parasimpáticas, médula adrenal, musculares, glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. Los ganglios del encéfalo responden con receptores muscarínicos en el sistema parasimpático; en cambio en la médula, los ganglios actúan mediante receptores nicotínicos e iguales receptores actúan en las placas terminales de los músculos en el sistema nervioso somático. La unión del ligando acetilcolina con el receptor activa canales de Na⁺ y del ion potasio (K⁺) que facilitan la liberación del neurotransmisor al espacio intersináptico, el cual es recogido en la neurona postsináptica. En la inactivación de la AChE se bloquea esta función (Khan *et al.*, 2018).

Cuantificación de POF

Los residuos de POF se encuentran en bajas cantidades y es de importancia metodológica que los datos sean registrados con criterios de selectividad, especificidad y de alta resolución. Igualmente, es un requisito que

se cubran las características analíticas de exactitud, precisión, repetibilidad, reproducibilidad, y su confiabilidad esté respaldada por estudios estadísticos.

Las determinaciones analíticas más frecuentes siguen un protocolo de extracción de los compuestos de interés; purificación de los mismos por medio de matrices como sílica, alúmina o florisil; son eluidos con solventes específicos dadas sus cualidades de miscibilidad, y son cuantificados por cromatografía de gases con detectores NPD (GC-NPD) (Alarcón *et al.*, 2014).

Gutiérrez y García (2011) emplearon una matriz de dispersión de fase sólida acoplada a extracción en fase sólida y cuantificaron por HPLC con detector de arreglo de diodos (MSPD-SPE-HPLC/DAD). Midieron metil paration, fenitrotión, paratión, clorfenvinfos, diazinón, etión, fenclorfos, clorpirifos y carbofenotión en tejido de bovino, con las consiguientes características de linealidad, R^2 , desviación estándar (DE), límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOC) y porcentaje de recuperación. La sensibilidad del sistema analítico encontró concentraciones de 0.04-0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Por otro lado, los microdetectores de captura de electrones (mECD) en la cromatografía de gases (GC) ofrecen alta sensibilidad y se emplean con beneficios analíticos (Akoto *et al.*, 2016).

En las mediciones de sedimentos en agua, peces y riesgos por la ingesta de peces contaminados, Akoto *et al.* (2016) han empleado sonicación con ultrasonido y extracción con Soxhlet. Cuantifican con GC-ECD acoplado a otro detector fotométrico de flama pulsada y tienen la capacidad de detectar clorpirifos en concentración de 0.160 $\mu\text{g}/\text{g}$.

Para determinaciones de residuos de malatión, fosalone, diclorvos, diazinón, profenofos y clorpirifos en jugos de frutas y determinaciones acuosas, Farajzadeh *et al.* (2016) han hecho modificaciones con tratamientos a altas temperaturas y detector de ionización de flama (FID), con los que han obtenido altos valores de linealidad ($R^2 > 0.994$) y concentraciones de 2.60-7.36 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Los estudios mutiresiduos exigen métodos llamados *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe* (QuEChERS) que utilizan GC-ECD y detectores termoiónicos de flama (GC/ECD/FTD). Para la confirmación utilizan cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). Cuando estimaron residuos de 15 POF hallaron muy buenas características analíticas y midieron concentraciones en el orden de 0.05-2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Tripathy *et al.*, 2016).

Otros estudios utilizaron la extracción líquido-líquido acoplada a extracción en fase sólida (SPE) y derivatizaron antes de medir concentraciones por GC-MS-MS. Lograron obtener datos de linealidad de cinco metabolitos de POF en el rango de 0.2 a 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ con un valor de $R^2 \geq 0.992$. La LOD fue de 0.25-2.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ y las recuperaciones de los metabolitos tuvieron valores desde 54.08% hasta 82.49% (Xin *et al.*, 2017).

La formación de aductos entre POFs y la albúmina se considera un biomarcador de la exposición a los POF (Sabbioni y Turesky, 2017). Con esta metodología se ha medido el herbicida diurón en agua. Para identificar esta respuesta se usó MS y para cuantificar los compuestos de interés se ocupó GC-MS. Los valores LOD oscilaron entre 2 nM para dimetoato, de 0.68 ± 0.076 mg/L para diclorvos y 2 pM cuando se determinó la enzima AChE.

La estimación de la AChE en sangre o la BChE en el suero es otro biomarcador de exposición. Este estudio se basa en la inhibición de la enzima, la cual se mide por espectrofotometría mediante un sistema cromógeno que muestra diferencia en la intensidad de color en condiciones oxidado y reducido (López y López, 1993).

Mahpishanian y Sereshti (2016) midieron ocho POF en jugos de cítricos con respuestas excepcionales. Utilizaron los recursos de la nanotecnología con microextracción en fase sólida. La preparación del nanocompuesto magnético de grafeno tridimensional 3D-G-Fe₃O₄ se aprovechó como un compuesto adsorbente en la extracción de fase sólida (MSPE). Adicionalmente hicieron las cuantificaciones por GC-NPD y confirmaron los resultados con GC-MS.

Alarcón *et al.* (2014) reportaron el uso de detectores amperométricos para la cuantificación de POF. Actualmente, el uso de la nanotecnología aplicada a técnicas electroquímicas en el desarrollo de biosensores ha permitido mejorar los sistemas de detección, haciéndolos específicos, rápidos, sencillos, eficaces, confiables y de bajo costo. La tendencia del uso de los biosensores es el análisis *in situ*, lo cual es favorecido por el uso de las técnicas electroquímicas, ya que éstas permiten el análisis de POF en una matriz compleja en tiempo real. Con el empleo de biosensores se ha logrado tener LOD para diclorvos de $2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, para paraoxón de $1.37 \times 10^{-7} \text{ M}$ y para metil paratión de $5 \times 10^{-14} \text{ M}$. Bajo este mismo modelo de biosensores y adsorbentes idóneos, mediante el uso de anticuerpos como agentes de bio-reconocimiento y nanopartículas de oro en el desarrollo de los biosensores, se ha favorecido la alta especificidad analítica de POF, alcanzando LOD de 0.5 nM en plasma sanguíneo.

Rashidi *et al.* (2017) han generado el nanocompuesto híbrido magnético sol-gel Fe_3O_4 @G-TEOS-MTMOS y han obtenido un LOD abajo del nivel residual de 100 pg mL^{-1} , que la UE ha establecido para el agua de consumo humano.

Consecuencias de aplicaciones de POF

Al recapitular sobre los problemas de contaminación por POF, es perentorio dar un panorama actual de un compuesto de aplicación masiva. Este herbicida sintético responde a la estructura de N-fosfonometil glicina, es llamado glifosato y ha tenido un amplio consumo (Bradley *et al.*, 2017). Tiene efectos sobre malezas anuales, perennes y leñosas, circula por el sistema vascular; en el suelo, se incorpora en forma particulada, tiene escasa movilidad y aún puede llegar al agua subterránea (Bedmar, 2009). Se le ha encontrado en el agua de ríos, suelo, cultivos de trigo, cebada, fresa, cereza, soya, en crema de café, algodón, yema de huevo, en 90% de cultivos transgénicos, sangre, orina, leche humana, alimentos infantiles,

en tejidos y secreciones humanas (Watts *et al.*, 2015). Su LD₅₀ oral fue calculado en 5600 mg/kg (Bedmar, 2009). La IARC (2015) lo clasificó en el grupo 2A como posible carcinógeno en humanos. Se le vincula con tumores testiculares, renales y de tiroides, con linfoma no Hodgkin (Schinasi y León, 2014), disminución en la cantidad de espermatozoides, baja calidad del semen (Cai *et al.*, 2017). En ratas, se le asocia con disminución de reflejos, discapacidad motora, lentitud en el aprendizaje, sinapsis defectuosas, axones y dendritas más cortos y tardíos. Adicionalmente, se ha mostrado su efecto neurotóxico con retardo en el desarrollo (Coullery *et al.*, 2016). Altera la síntesis de aminoácidos aromáticos, y por esta razón disminuye la calidad de proteína en las leguminosas (Firdous *et al.*, 2017). Su acción se ha vinculado con el movimiento transgénico en el polen de los polinizadores naturales (Yan *et al.*, 2015). En sistemas acuáticos, afecta algas y peces con retardo en el crecimiento, genera cambios histopatológicos, altera actividades enzimáticas y presenta disminución de la actividad sexual. Derivado de su naturaleza y sus aplicaciones se ha verificado su efecto adverso en la ecología, en contraparte con información que señala sus beneficios (Bai *et al.*, 2016; Shilo *et al.*, 2016).

En la actualidad, se han formulado abundantes declaraciones de patologías laborales producidas por la agricultura intensiva y por sus aplicaciones periurbanas. De manera particular, se ha hablado enfáticamente del paratión y diclorvos catalogados como extremadamente tóxicos en la clasificación I; del malatión y clorpirifos, que pertenecen al grupo III, los cuales son medianamente tóxicos, y del glifosato declarado como posiblemente cancerígeno en humanos, de modo que se solicitó a los Organismos Internacionales su inclusión entre los plaguicidas prohibidos en mayo del 2017. El objetivo de estas peticiones pretende disminuir las aplicaciones de estos productos sobre el ambiente, proteger la salud y mejorar la calidad e inocuidad de alimentos (Bejarano, 2017; Bejarano y RAPAM, 2017).

CONCLUSIONES

La vastedad de los POF, las mezclas que se aplican, las adiciones de disolventes, coadyuvantes y emulsificantes, así como los productos de transformación de los compuestos originales amplían el panorama tóxico de las formulaciones en múltiples respuestas. Sin embargo, las respuestas sinérgicas han sido poco estudiadas por su amplitud y mayor complejidad. Hay abundantes descripciones de compuestos particulares y sus daños a la salud, mientras que es perentorio ampliar la red de conocimiento a los aspectos genómicos y epigenómicos. Igualmente es necesario conocer cómo estos compuestos, o sus derivados residuales en los alimentos, inciden en los procesos relacionados con la nutrición o con la nutrigenómica.

Se muestra un avance metodológico en las determinaciones de POF con recursos de nanosensores, los cuales han ampliado la relación entre concentraciones bajas de los compuestos y sus efectos sobre la salud. Estos datos que refieren su presencia en tejidos y alimentos expresan congruencia con las consecuencias del mal manejo de los POF. Es muy necesario que las estructuras de salud, nacionales e internacionales, analicen y atiendan el deterioro sanitario en amplios núcleos humanos a fin de disponer de modelos productivos sanos.

La unidad planetaria en los recursos bióticos y abióticos expresa su capacidad auto-organizativa y resiliencia al contender con el riesgo, no obstante, el umbral de regulación alerta sobre una elevada condición de peligro.

BIBLIOGRAFÍA

- Akoto, O. *et al.*, 2016, "Pesticide residues in water, sediment and fish from Tono Reservoir and their health risk implications", en *Springer-plus*, 5(1): 1849-1852.
- Alarcón, G. *et al.*, 2014, "Graphene and Carbon Nanotube-based Electrochemical Biosensors for Environmental Monitoring", en A. Tiwari, S. K. Shukla (comps.), *Advanced Carbon Materials and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva York, EUA.
- Apilux, A. *et al.*, 2015, "Paper-based acetylcholinesterase inhibition assay combining a wet system for organophosphate and carbamate pesticides detection", en *EXCLI J*, 14(1): 307-319.
- Bai, H. y S. Ogbourne, 2016, "Glyphosate: environmental contamination, toxicity and potential risks to human health via food contamination", en *Environ Sci Pollut Res Int*, 23(19): 1898-1910.
- Barbosa, M. C. *et al.*, 2017, "Evaluación de daño al ADN en leucocitos de sangre periférica humana expuestos al herbicida glifosato", en *Rev Int Contam Ambie*, 33(3): 403-410.
- Bedmar, F., 2009, "¿Qué son los plaguicidas?", en <http://www.agro.uba.ar/users/semarnat/>, consultado el 03/04/2017.
- Bradley, P. M. *et al.*, 2017, "Expanded Target-Chemical Analysis Reveals Extensive Mixed-Organic-Contaminant Exposure in U.S. Streams", en *Environ Sci Technol*, 51(9): 4792-4802.
- Bejarano, F., 2017, "Los plaguicidas altamente peligrosos nuevo tema normativo internacional y su perfil nacional en México", en G. Bejarano (comp.), *Los plaguicidas altamente peligrosos en México*. RAPAM, CIAD, UCCS, INIFAP, IPEN, PNUD, Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México A. C., Ciudad de México, México.
- Bejarano, F. y RAPAM, 2017, "La Comisión registra la Iniciativa Ciudadana Europea contra el glifosato libres de contaminantes hormonales", en <http://wordpress.com/2017701/11>, consultado el 3/06/2017.

- Ben, I. *et al.*, 2015, "Dichlorvos-induced toxicity in HCT116 cells. Involvement of oxidative stress and apoptosis", en *Pestic Biochem Physiol* 119(1): 62-66.
- Cai, W. *et al.*, 2017. "Effects of glyphosate exposure on sperm concentration in rodents: A systematic review and meta-analysis", en *Environ Toxicol Pharmacol*, 55 (1): 148-155.
- Casida, E. y K. Durkin, 2013, "Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects", en *Annu Rev Entomol* 58(1): 99-117.
- Castillo, J. *et al.*, 2017, "El uso de plaguicidas altamente peligrosos en la floricultura en el Estado de México y el efecto sinérgico de las mezclas", en G. F. Bejarano (comp.), *Los plaguicidas altamente peligrosos en México. RAPAM, CIAD, UCCS, INIFAP, IPEN, PNUD, Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México A. C., Ciudad de México, México.*
- Chen, L. *et al.*, 2013, "Absorption and excretion of organophosphorous insecticide biomarkers of malathion in the rat: implications for overestimation bias and exposure misclassification from environmental biomonitoring", en *Regul Toxicol Pharmacol*, 65(3): 287-293.
- Coullery, R. P. *et al.*, 2016, "Neuronal development and axon growth are altered by glyphosate through a WNT non-canonical signaling pathway", en *Neurotoxicology*, 52(1): 150-161.
- Daud, K. *et al.*, 2017, "Drinking Water Quality Status and Contamination in Pakistan", en *Biomed Res Int*, 2017(1): 1-18.
- De los Santos, B. *et al.*, 1997, "Estudio de los plaguicidas en la agroindustria de Costa Rica", CEN 708, en <http://www.incae.edu/ES/clacds/publicaciones/pdf/cen708.pdf>, consultado el 20/05/2017.
- Dyguda, E. *et al.*, 2014, "Alkaline hydrolysis of organophosphorus pesticides: the dependence of the reaction mechanism on the incoming group conformation", en *J Phys Chem B*, 118(26): 7277-7289.
- Farner, J. *et al.*, 2017, "Chlorpyrifos degradation via photoreactive TiO₂ nanoparticles: Assessing the impact of a multi-component degradation scenario", en *J Hazard Mater*, pii: S0304-3894(17): 30918-30924.

- Farajzadeh, M. A. *et al.*, 2016, "Application of elevated temperature-dispersive liquid-liquid microextraction for determination of organophosphorus pesticides residues in aqueous samples followed by gas chromatography-flame ionization detection", en *Food Chem*, 212(1): 198-204.
- Fernández, D. y L. Mancipe, 2010, "Intoxicación por organofosforados", en *Revista Med*, 18(1): 84-92.
- Firdous, S. *et al.*, 2017, "Identification and Analysis of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) Gene from Glyphosate Resistant *Ochrobactrum intermedium* Sq20", en *Pest Manag Sci*, 2017(1): 148-153.
- Girón, P. M. *et al.*, 2013, "Participación del estrés oxidativo en la inmunotoxicidad inducido por diazinón en células de rata Wistar", en IX Congreso Nacional de Toxicología. Sociedad Mexicana de Toxicología. Mecanismos de Inmunotoxicidad CIBICI, Nueva Vallarta, Nayarit, México.
- Gómez, I., 2017, "El uso de plaguicidas altamente peligrosos en la Península de Yucatán", en G. F. Bejarano (comp.), *Los plaguicidas altamente peligrosos en México. RAPAM, CIAD, UCCS, INIFAP, IPEN, PNUD*, Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México A. C., Ciudad de México, México.
- González, M. *et al.*, 2017, "Dissipation kinetics organophosphorus pesticides in milled toasted maize and wheat flour (gofio) during storage", en *Food Chem*, 15(229): 854-859.
- Gunier, R. B. *et al.*, 2016, "Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children", en *Environ Health Perspect*, 125(5): 057-062.
- Gutiérrez, V. T. M. y L. M. P. García, 2011, "Determination of organophosphorus pesticides in bovine tissue by an on-line coupled matrix solid-phase dispersion-solid phase extraction-high performance liquid chromatography with diode array detection method", en *J Chromatogr A*, 1218(39): 6869-6877.

- Heard, E., 2016, "Epigènétique et cancer", en http://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/_course.htm, consultado el 20/05/2017.
- Henderson, D. *et al.*, 2012, "Pyridostigmine bromide protection against acetylcholinesterase inhibition by pesticides", en *J Biochem Mol Toxicol*, 26(1): 31-34.
- Hernández, U. *et al.*, 2017, "Los plaguicidas altamente peligrosos en los Altos de Chiapas", en G. F. Bejarano (comp.), *Los plaguicidas altamente peligrosos en México. RAPAM, CIAD, UCCS, INIFAP, IPEN, PNUD*, pp. 247-262, *Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México A. C.*, Ciudad de México, México.
- IARC, 2015, "Some organophosphate insecticides and herbicides. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans", International Agency for Research on Cancer, en <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112.pdf>, consultado el 10/05/2016.
- Khan, H. *et al.*, 2018, "Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: Current therapeutic standing and future prospects", en *Biomed Pharmacother*, 101(1): 860-870.
- Ko, C. *et al.*, 2018, "Persistent organic pollutants in Antarctic notothenioid fish and invertebrates associated with trophic levels", en *PLoS One*, 13(4):e0194147- e0194157.
- Lacasana, M. *et al.*, 2010, "Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function", en *Toxicol Appl Pharmacol*, 249(1): 16-24.
- Lanphear, B., 2014, "Little Things Matter", en <http://youtube.com/watch?v=DbIB24jcA>, consultado el 22/05/2016.
- Lionetto, M. G. *et al.*, 2013, "Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives", en *Biomed Res Int*, 2013(1): 321-327.
- Liu, X. Y. *et al.*, 2016, "Improved efficiency of a novel methyl parathion hydrolase using consensus approach", en *Enzyme Microb Technol*, 2016 93-94.

- López, L. y C. López, 1993, "Effect of exposure to organophosphate pesticides on serum cholinesterase levels", en *Arch Environ Health*, 48(5): 359-363.
- Mahpishanian, S. y H. Sereshti, 2016, "Three-dimensional graphene aerogel-supported iron oxide nanoparticles as an efficient adsorbent for magnetic solid phase extraction of organophosphorus pesticide residues in fruit juices followed by gas chromatographic determination", en *Chromatogr A*, 1443(1): 43-53.
- Martínez, G., 2014, *Efecto de la exposición de plaguicidas sobre la calidad espermática, daño al DNA y su asociación con los polimorfismos de GST*, tesis Maestría en Ciencias Químicas, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Estado de México, México.
- Martínez, C. y A. Gómez, 2007, "Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores agrícolas", en *Rev Int Contam Ambie*, 23(4): 185-200.
- Obiols, J., 1999, "NTP 513: Plaguicidas organofosforados (II): toxicodinamia y control biológico", en *Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España*, 3(1): 209-216.
- Ofek, K. y H. Soreq, 2013, "Cholinergic involvement and manipulation approaches in multiple system disorders", en *Chem Biol Interact*, 203(1): 113-119.
- Peter, J. V. et al., 2014, "Clinical features of organophosphate poisoning: A review of different classification systems and approaches", en *Indian J Crit Care Med*, 18(11): 735-745.
- PPDB, 2017, "Pesticide Properties Database. University of Hertfordshire", en <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/>, consultado el 22/05/2016.
- Prado, G. et al., 2009, "Genotoxicity of heptachlor and heptachlor epoxide in human TK6 lymphoblastoid cells", en *Mut Res*, 673(2): 87-91.
- Ramírez, R., 2015, *Asociación entre la exposición a organofosforados y la paraoxonasa 1 (PON1) y las alteraciones neurocognitivas en niños y adolescentes de una comunidad agrícola en San Luis Potosí*, tesis Doctora-

do en Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), San Luis Potosí, México.

- Rashidi, H. *et al.*, 2017, "New magnetic graphene-based inorganic-organic sol-gel hybrid nanocomposite for simultaneous analysis of polar and non-polar organophosphorus pesticides from water samples using solid-phase extraction", en *Chemosphere*, 166(1): 21-30.
- Rothlein, J. *et al.*, 2006, "Organophosphate pesticides exposure and neurobehavioral performance in agricultural and nonagricultural hispanic workers", en *Environ Health Perspec*, 114(5): 691-696.
- Sabbioni, G. y R. J. Turesky, 2017, "Biomonitoring Human Albumin Adducts: The Past, the Present, and the Future", en *Chem Res Toxicol*, 30(1): 332-366.
- Saeidnia, S. y M. Abdollahi, 2013, "Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases", en *Toxicol Appl Pharmacol*, 273(3): 442-455.
- Salas, H. *et al.*, 2003, "Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk", en *J Agric Food Chem*, 51(15): 4468-4471.
- Sánchez, M. J. y M. C. Sánchez, 1984, "Aspects of the Adsorption of Azinphos-methyl by Smectites", en *J Agric Food Chem*, 32(4): 720-725.
- Schinasi, L. y M. E. León, 2014, "Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis", en *Int J Environ Res Public Health*, 11(4): 4449-4527.
- Selmi, S. *et al.*, 2012, "Oxidative stress and cholinesterase inhibition in plasma, erythrocyte and brain of rats' pups following lactational exposure to malathion", en *Environ Toxicol Pharmacol*, 34(3): 753-760.
- Semarnat, 2013, Persistencia. Bioacumulación, biomagnificación y toxicidad de Llas sustancias, en www.profep.gob.mx/innovaportal/file/6640/1/nom-165semarnat.org, consultado el 10/06/2017.
- Shilo, T. *et al.*, 2016, "Mechanism of glyphosate control of *Phelipanche aegyptiaca*", en *Planta*, 244(5): 1095-1107.

- Toledo, G. *et al.*, 2016, "Assessment of pollution of the Boca de Camichín Estuary in Nayarit (México) and its influence on oxidative stress in *Crassostrea corteziensis* oysters", en *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 200(1): 47-55.
- Toyokuni, S., 2016, "Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology", en *Arch Biochem Biophys*, 595(1): 46-49.
- Tripathy, V. *et al.*, 2016, "Validation of a QuEChERS-based gas chromatographic method for analysis of pesticide residues in *Cassia angustifolia* (senna)", en *J Environ Sci Health B*, 51(8): 508-518.
- Urióstegui, D., 2013, "Metamidofos en espermatoцитos, células germinales maduras y células somáticas", en *Tercer Simposio sobre Plaguicidas*, Puebla, México.
- Venerosi, A. *et al.*, 2015, "Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring. A mouse study", en *Environ Health*, 14(1): 32-37.
- Wang, P. *et al.*, 2016, "Identification of multi-insecticide residues using GC-NPD and the degradation kinetics of chlorpyrifos in sweet corn and soils", en *Food Chem*, 212(1): 420-426.
- Watts, M. *et al.*, 2015, "Glyphosate", en <http://pan-international.org>, consultado el 10/06/2017.
- Williams, M. *et al.*, 2016, "Review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment", en *Crit Rev Toxicol*, 46(sup1): 3-20.
- Xin, Y. *et al.*, 2017, "Simultaneous determination of eight metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in urine", en *J Environ Sci Health B*, 52(1): 1-9.
- Yan, S. *et al.*, 2015, "Pollen-mediated gene flow from transgenic cotton under greenhouse conditions is dependent on different pollinators", en *Sci Rep*, 5 (1): 15917-15923.
- Zhang, C. *et al.*, 2017, "The wetting behavior of aqueous surfactant solutions on wheat (*Triticum aestivum*) leaf surfaces", en *Soft Matter*, 13(2): 503-513. 11-17.

