

PARAOXONASA 1 Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN FUMIGADORES DEL ESTADO DE GUERRERO: ESTUDIO PRELIMINAR

Paraoxonase 1 and its relationship with risks factors in fumigators of the Guerrero State: Preliminary study

Isis Beatriz GRANADOS-GARCÍA^{1,3}, Cynthia ARMENDÁRIZ-ARNEZ³,
Sergio NICASIO-ARZETA⁴, Gerardo HUERTA-BERISTÁIN²,
Marco Antonio RAMÍREZ-VARGAS¹ y Ma. Elena MORENO-GODÍNEZ^{1*}

¹Laboratorio de Toxicología y Salud Ambiental, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México.

²Laboratorio de Biotecnología, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, México.

³Laboratorio de Contaminación y Salud Ambiental, Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad Morelia, Universidad Nacional Autónoma de México, Michoacán, México.

⁴Laboratorio de Ecología del Hábitat Alterado, Instituto de Investigaciones en Ecosistemas y Sustentabilidad, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autora para correspondencia: emoreno20@hotmail.com

(Recibido: enero de 2021; aceptado: marzo de 2022)

Palabras clave: PON 1, plaguicidas, control de vectores, índice de masa corporal, tiempo de fumigación.

RESUMEN

Los plaguicidas organofosforados (OF) son ampliamente utilizados para el control de plagas y vectores transmisores de enfermedades por gobiernos estatales y nacionales. Sin embargo, se sabe que estos compuestos pueden causar intoxicaciones agudas y crónicas, y que diversos factores desempeñan un papel relevante en su toxicidad. Uno de ellos es la paraoxonasa 1 (PON1), una proteína que hidroliza los plaguicidas OF y protege al organismo de su toxicidad. El objetivo de este estudio fue valorar la concentración sérica de PON1 y su relación con factores de riesgo que pueden modificar la concentración de la enzima en una población de fumigadores guerrerenses. Se realizó un estudio de corte transversal con 67 fumigadores y 46 en el grupo testigo. Se aplicó un instrumento para conocer sus prácticas laborales, plaguicidas utilizados y medidas antropométricas. Las concentraciones séricas de PON1 fueron cuantificadas por enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA, por su sigla en inglés). Los resultados mostraron que los fumigadores utilizan principalmente carbamatos (38 %) y OF (32 %). Las concentraciones de PON1 fueron de 21.2 ng/mL en los fumigadores vs. 18.7 ng/mL en el grupo testigo. Encontramos que el índice de masa corporal, los antecedentes de diabetes, la antigüedad en la labor de fumigación, el número de plaguicidas utilizados y el consumo de alcohol, vitaminas y suplementos alimenticios son factores de riesgo asociados a los cambios en la concentración de PON1. Es necesario considerar los factores intrínsecos y extrínsecos de los individuos cuando se evalúan los niveles de PON1.

Key words: PON1, pesticides, vector management, body mass index, time of fumigation.

ABSTRACT

Organophosphate pesticides (OP) are widely used for the control of pests and vector-borne diseases by state and national governments. However, these compounds can cause acute and chronic intoxication, and diverse factors play a relevant role in their toxicity. One such factor is paraoxonase 1 (PON1), a protein that hydrolyzes OP and protects the body from toxicity. The objective of this study was to assess the serum concentration of PON1 and its relationship with risk factors in a population of fumigators from the state of Guerrero, in Mexico. A cross-sectional study was conducted with 67 fumigators and a control group of 46 non-fumigators. A survey instrument was applied to capture the labor practices and pesticides used, and anthropometric and biochemical measurements were determined. Serum concentration of PON1 was quantified by enzyme-linked immunoassay (ELISA). The results show that most of the fumigators use carbamates (38 %) and OP (32 %) pesticides. The PON1 concentrations were 21.2 ng/mL in the fumigators vs. 18.7 ng/ml in the control group. We also found that body mass index, diabetes history, time in years that the worker reports carrying out the pesticide fumigation, the number of pesticides used, and the consumption of alcohol, vitamins and food supplements were risk factors associated with PON1 concentration shifts. It is necessary to consider the intrinsic and extrinsic factors of individuals when evaluating PON1 levels in populations exposed to pesticides.

INTRODUCCIÓN

El uso indiscriminado de plaguicidas se ha convertido en un problema a escala local y mundial. Las personas que manejan estas sustancias se encuentran continuamente expuestas a los ingredientes activos y coadyuvantes que potencializan su actividad, los cuales llegan a causar intoxicaciones que generan desde signos y síntomas puntuales agudos hasta secuelas y efectos crónicos (Bejarano-González 2017). De acuerdo con Boedeker et al. (2020), cerca de 385 millones de casos de intoxicación aguda no intencionada por plaguicidas ocurren en el mundo, incluidas 11 000 muertes. Además, se estima que alrededor de 25 millones de trabajadores agrícolas en el mundo sufren algún tipo de envenenamiento ocupacional asociado al manejo de plaguicidas (IPEN 2009). En México, la Dirección General de Epidemiología reportó 2893 casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas en 2018 (SSA 2021). Actualmente los plaguicidas más utilizados y responsables del mayor número de intoxicaciones agudas son de tipo organofosforado (OF), sobre todo en poblaciones expuestas ocupacionalmente (Sánchez-Guerra et al. 2011, Daza-Arana et al. 2019). Además de las intoxicaciones agudas, diversos estudios han demostrado efectos crónicos en la salud humana después de la exposición crónica a estos compuestos, tales como incremento de alteraciones neurofisiológicas, endocrinas, inmunológicas (Virú-Loza 2015) y hematológicas (Moura-Rodrigues et al. 2020). Los

OF actúan principalmente sobre el sistema nervioso central inhibiendo la acetilcolinesterasa, lo cual resulta en acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas con la subsecuente sobreexcitación de receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina, produciendo efectos neurotóxicos como mareos, pérdida de conciencia, convulsiones y neuropatías retardadas, entre otros (Naughton y Terry 2018). La desulfuración oxidativa es una de las primeras reacciones de biotransformación que ejercen los microsomas hepáticos sobre los plaguicidas OF. De esta reacción se generan compuestos oxonificados, “oxones”, los cuales se caracterizan por poseer una mayor toxicidad en comparación con sus compuestos padres; por ejemplo, el malaoxon, paraoxon, clorpirifos-oxon son mejores inhibidores de la acetilcolinesterasa en comparación con el malatión, paratión y clorpirifos, respectivamente (Jokanović 2001). Una de las enzimas claves en la hidrólisis de estos compuestos oxonificados es la paraoxonasa 1 (PON1), la cual transforma los metabolitos oxónicos en compuestos más polares que pueden ser eliminados por la orina (Furlong et al. 2010, Mackness y Mackness 2013), de manera que esta enzima es una molécula que protege al sistema nervioso contra la neurotoxicidad de dichos compuestos (She et al. 2012, Ayhan et al. 2017).

La PON1 es un miembro de una familia multigénica que incluye PON2 y PON3 (Costa et al. 2013). Esta glucoproteína es sintetizada en el hígado y excretada al torrente sanguíneo asociada a lipoproteínas

de alta densidad (HDL). Su acción biológica endógena es la hidrólisis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas, por lo cual es considerada como una enzima antioxidante (Shunmoogam et al. 2018). Existen diferentes factores con la capacidad para modular la actividad de PON1, entre los que destacan los de tipo extrínseco como la dieta, medicamentos, hábitos tabáquicos y alcohólicos, así como la exposición a contaminantes ambientales, y los intrínsecos del sujeto como sexo biológico, edad y polimorfismos genéticos (Fridman et al. 2011). Los individuos que están continuamente expuestos a plaguicidas tienden a presentar niveles bajos de PON1 (Herrera-Moreno et al. 2021) y tienen mayor predisposición a desarrollar enfermedades cardiovasculares (Moreno-Godínez et al. 2018, Ponce-Ruiz et al. 2020), así como síntomas de intoxicación aguda (Ceja-Gálvez et al. 2020). La PON1 se ha descrito como una vía importante de detoxificación de plaguicidas 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 arilesterasa (AREasa) e hidrolasa del 4-clorometil-fenil-acetato (CMPAasa) de PON1 en poblaciones ocupacionalmente expuestas a estos compuestos (Richter et al. 2008, Araoud et al. 2010, Bernal-Hernández et al. 2014).

Por otro lado, la exposición de tipo ocupacional a OF en México se asocia con múltiples actividades como la agricultura en campos abiertos e invernaderos, campañas sanitarias para erradicar las enfermedades transmitidas por vectores, control de plagas urbanas, actividades de jardinería y fabricación, formulación o importación de plaguicidas (Martínez-Valenzuela y Gómez-Arroyo 2007). Los fumigadores o aplicadores regulares de plaguicidas son una población especialmente vulnerable por el alto riesgo de exposición que implica su trabajo, debido al manejo de productos concentrados y diluidos, la producción de diversas formulaciones desde su preparación hasta su aplicación durante la jornada laboral, y la frecuencia de uso en diferentes periodos de aplicación (Herrera-Moreno et al. 2018). En México, las enfermedades transmitidas por vectores se han incorporado a la agenda de prioridades de atención debido a la incidencia e impacto sobre la morbilidad y mortalidad. Las campañas para reducir las poblaciones de vectores transmisores de enfermedades como dengue, chikungunya, zika, paludismo, chagas, oncocercosis y alacranismo se realizan principalmente a través del control químico, utilizando plaguicidas (CENAPRECE 2017). Estas acciones pueden magnificarse por la incidencia de

las enfermedades anteriormente mencionadas o por factores climatológicos. Con este panorama, los fumigadores urbanos son una población vulnerable por el riesgo de exposición que implica su actividad laboral y los efectos en su salud. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de PON1 y su relación con los factores de riesgo que pueden modificar su concentración en una población de fumigadores urbanos del sector salud en el estado de Guerrero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se invitó a participar a trabajadores del sector salud en el área de control de vectores, pertenecientes a las regiones Acapulco, Centro, Costa Grande y Costa Chica del estado de Guerrero (**Fig. 1**). La población fue informada sobre los objetivos generales del estudio y su participación fue voluntaria mediante la firma de una carta de consentimiento informado. Como criterios de inclusión se consideraron que fueran empleados del área de control de vectores, que aplicaran plaguicidas y que fueran mayores de edad. Se incluyó un grupo testigo de trabajadores del sector salud, pareados por edad, que no realizan actividades relacionadas con el uso de plaguicidas.

Aplicación del cuestionario

A cada participante se le aplicó un cuestionario estructurado para conocer sus características generales y antropométricas, estilo de vida, vivienda y hábitos de salud, así como para caracterizar la exposición a plaguicidas y condiciones laborales (años de exposición, duración de jornada laboral, plaguicidas utilizados y uso de equipo de protección personal [EPP]).

Obtención de la muestra biológica

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa con el sistema Vacutainer (Becton, Dickinson) en tubos sin anticoagulante (5 mL) y se obtuvo el suero para la cuantificación de la concentración de PON1.

Concentración de los niveles de PON1

Las concentraciones de PON1 se midieron con un kit de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) de doble anticuerpo (SEA243Hu; Cloud One, Texas, EU). Se utilizó una placa de 96 pocillos recubierta de anticuerpo específico para PON1. Se siguieron las instrucciones del fabricante; se adicionaron a los pocillos 100 µL de los estándares y de las muestras séricas, que posteriormente se incubaron a 37 °C durante

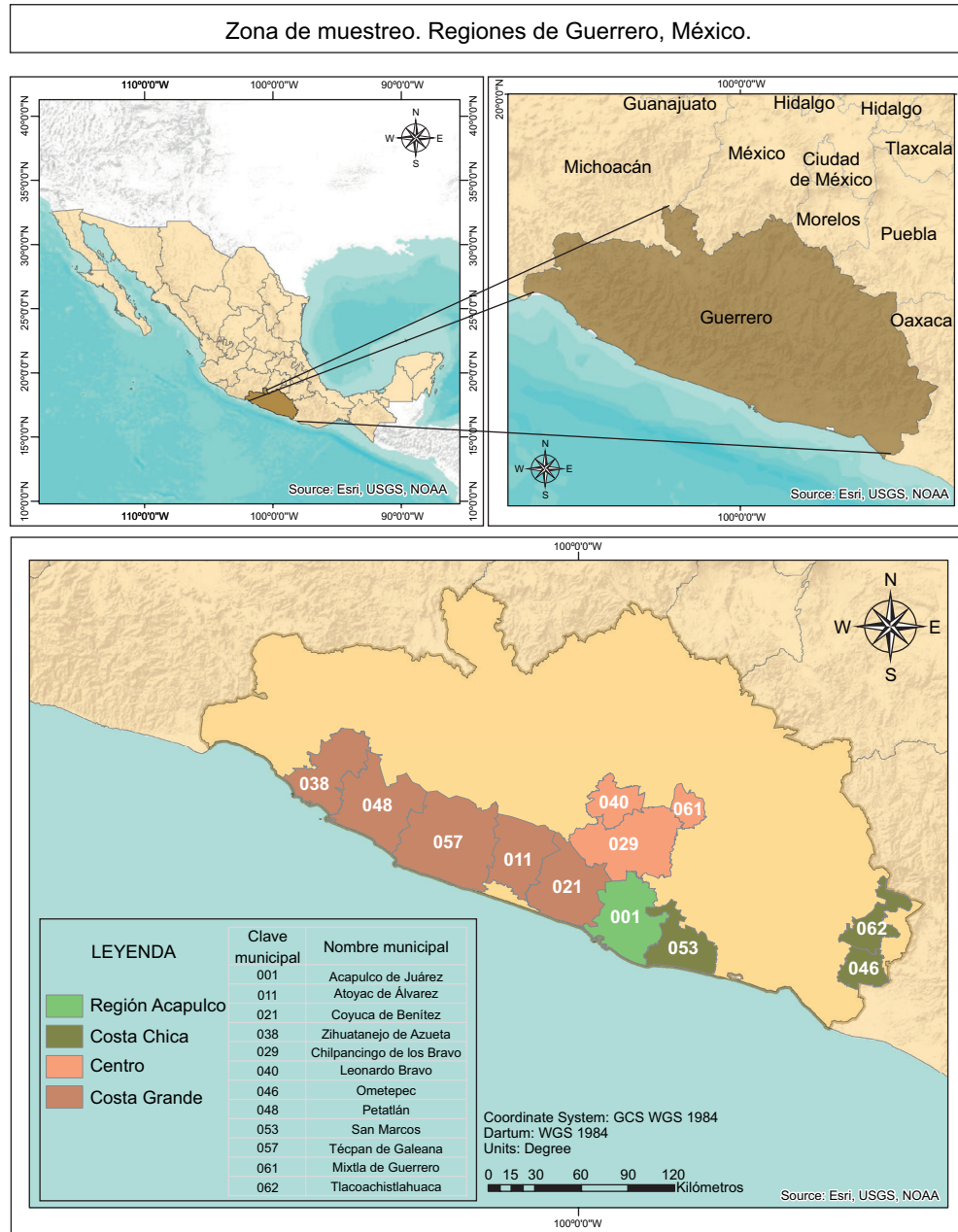


Fig. 1. Ubicación de las regiones donde realizan sus actividades laborales los fumigadores participantes en el estudio.

1 h; la placa se lavó tres veces usando PBS (buffer de fosfatos salinos; pH: 7.0). Se adicionaron 100 μ L de reactivo A y se incubó la muestra a 37 °C por 30 min. Se realizó un segundo lavado de tres tiempos y se adicionaron 100 μ L de reactivo B para incubarse por 30 min a 37 °C. Se realizó un tercer lavado de cinco tiempos con 350 mL de buffer y se adicionaron 90 μ L de sustrato TMB (peroxidasa de rábano). La

placa se incubó durante 20 min a 37 °C. Para detener la reacción enzima-sustrato se adicionaron 50 μ L de solución de paro. Finalmente se leyó la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de multiplacas Multiskan Go (Thermo Fisher). Las concentraciones séricas de PON1 fueron estimadas utilizando una curva de calibración con los estándares de 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 y 100 ng/mL.

Análisis estadísticos

Se integró una base general de datos con las variables obtenidas en las encuestas y los datos analíticos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las características antropométricas de la población, incluyendo el cálculo de medias y porcentajes. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar el rango medio de las concentraciones de PON1 entre los grupos de estudio. Se realizó un análisis de componentes principales (PCA) para determinar las variables que explican una mayor variación en el estudio. Todas las variables fueron transformadas para cumplir con los supuestos paramétricos y posteriormente estandarizadas. Las variables binarias se consideraron como variables ficticias. Se consideraron aquellas variables que explicaran la mayor variación en los primeros dos componentes para los análisis posteriores (Greenacre y Primicerio 2013). Se evaluó el efecto de cada variable empleando modelos lineales generalizados (GLM) asumiendo una distribución gaussiana (Crawley 2013). A continuación, se utilizó la función “dregde” del paquete MuMIn para crear combinaciones de hasta dos variables explicativas y el modelo nulo. Se ordenaron los modelos utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) corregido para muestras pequeñas (AICc) y se seleccionaron los modelos con una diferencia $AICc < 2$ como aquellos mejor asociados a los datos (Burnham y Anderson 2002). Por último, se analizó el efecto relativo de cada variable utilizando una aproximación de información teórica y una inferencia de multimodelos. Para ello, se seleccionó un subgrupo de modelos que tuvieran el 95 % de probabilidad de contener el mejor modelo. Estos modelos fueron seleccionados usando la suma de pesos Akaike (w_i) hasta $\sum w_i < 0.95$. Se usaron los pesos Akaike de cada modelo para calcular la importancia relativa y los parámetros promedio de cada variable explicativa (Burnham y Anderson 2002). Todos los análisis se realizaron utilizando los paquetes estadísticos SPSS y RStudio.

RESULTADOS

Características generales de la población

En el estudio participaron 113 individuos: 67 fumigadores del sector salud del estado de Guerrero y 46 individuos como grupo testigo. La mediana de edad fue de 37 años para el grupo de fumigadores. El 81 % de los fumigadores fueron del género masculino. El nivel de escolaridad promedio de este

grupo fue de preparatoria (48 %). Los fumigadores presentaron una media de índice de masa corporal (IMC) de 29.6 ± 5.2 , y de éstos el 31 % presentó sobrepeso de acuerdo con los puntos de corte de la OMS (2021) (**Cuadro I**). Los participantes laboran en cuatro de las siete regiones que conforman el estado de Guerrero, siendo en su mayoría pertenecientes a las regiones Centro ($n = 36$), Costa Chica ($n = 23$) y Costa grande ($n = 8$) (**Fig. 1**).

Características de la exposición a plaguicidas

Los fumigadores llevan en promedio seis años dedicados a esta actividad, aunque hay fumigadores que tienen hasta 41 años de antigüedad laboral; aplican plaguicidas en promedio 6.3 horas diarias en una jornada laboral de 7.8 horas. El 52 % de los fumigadores tenían ≤ 7 días de haber fumigado. Para realizar su trabajo, los componentes del EPP que refirieron fueron: guantes, cubrebocas o mascarilla, camisa/overol, botas especiales y gafas; el 45 % de los participantes refirió utilizar de uno a dos componentes del EPP, siendo el cubrebocas el elemento más utilizado. Cabe aclarar que el 39 % no utiliza ningún elemento del EPP (**Cuadro II**).

Plaguicidas utilizados en actividades de fumigación para control de vectores

Los fumigadores refirieron que los compuestos más utilizados para las actividades de fumigación urbana en el estado de Guerrero durante los años que llevan laborando son los insecticidas. De éstos, los más empleados pertenecen al grupo de los carbamatos (38 %), seguido de los organofosforados (32 %), bioplaguicidas (16 %), piretroides (10 %), organoclorados (1 %), y otros (3 %). De acuerdo con la clasificación de la OMS (2020), el 61 % de los plaguicidas utilizados por los fumigadores pertenecen al grupo “II” considerados como moderadamente peligrosos, el 31 % pertenecen al grupo “III” considerados ligeramente peligrosos, y sólo el 8 % es clasificado como altamente peligroso, (**Cuadro III** y **Fig. 2**).

Sintomatología asociada con la exposición a plaguicidas

Los principales síntomas reportados por los fumigadores participantes fueron: irritación de la mucosa nasal y bucal, picor ocular, estomatitis, rinitis y tos (24 %); fatiga (12 %); cefalea (10 %); mareo (9 %); irritación de la piel (7 %); náusea (5 %); dificultad para respirar (5 %); temblores (5 %); alteración del sueño (4 %); opresión en el pecho (4 %); calambres (4 %), y otros síntomas (11 %) (**Fig. 3**).

CUADRO I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

	Fumigadores (n = 67)	Testigos (n = 46)	Valor p
Edad (años)*	37 (31-46)	31 (23-46)	0.040
Género			
Masculino (n/%)	54/81	46/100	0.001
Femenino (n/%)	13/19	0	
IMC (kg/m ²)**	29.6 ± 5.2	27.81 ± 6.2	0.098
Bajo peso (n/%)	1/1.5	0	
Peso normal (n/%)	13/19.3	11/23.9	
Sobrepeso (n/%)	21/31.3	21/45.7	
Obesidad tipo I (n/%)	20/30	11/23.9	
Obesidad tipo II (n/%)	11/16.4	3/6.5	
Obesidad mórbida (n/%)	1/1.5	0	
Escolaridad***	4/6	3/6.6	0.019
Primaria (n/%)	15/22.3	5/10.9	
Secundaria (n/%)	32/48	13/28.3	
Preparatoria (n/%)	15/22.3	24/52.1	
Licenciatura (n/%)	1/1.4	1/2.1	
Posgrado (n/%)			
Hábito tabáquico (n/%)***	17/57	13/43	0.730
Consumo de alcohol (n/%)***	49/57	37/43	0.790

*Los datos representan la mediana (percentiles 25-75). El valor de p se estimó mediante U de Mann-Whitney.

**Los datos representan la media ± desviación estándar. El valor de p se estimó mediante la prueba t de Student. El índice de masa corporal (IMC) se categorizó de acuerdo con la OMS (2021).

***Los datos representan la frecuencia absoluta (frecuencia porcentual). El valor de p se estimó mediante χ^2 .

CUADRO II. CONDICIONES LABORALES Y CARACTERÍSTICAS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN LOS FUMIGADORES ESTUDIADOS.

n = 67	Medida de tendencia central y dispersión
Tiempo laborando en el trabajo actual (años)*	6 (0.2-41)
Jornada laboral (horas)	7.86 ± 0.35
Tiempo fumigando/día (horas)	6.33 ± 2.53
Fecha de última aplicación de plaguicidas**	
≤ 7 días	34 (52)
> 7 días	32 (48)
Equipos de protección utilizados al fumigar**	
No utiliza	26 (39)
1-2 equipos	30 (45)
3-4 equipos	9 (13)
≥ 5 equipos	2 (2)

*Los datos representan la mediana (rangos: mínimo – máximo). **Los datos representan la n(%).

Concentración de PON1

De acuerdo con la prueba estadística U de Mann-Whitney para comparar el rango medio de las concentraciones de PON1, se observó que hubo diferencias significativas entre grupos ($p < 0.05$), siendo mayores en el grupo de fumigadores (21.20 ng/mL [mínimo: 10.2 ng/mL; máximo: 29.2 ng/mL]) respecto al

grupo testigo (18.70 ng/mL [mínimo: 6.0; máximo: 29.9 ng/mL]) (**Fig. 4**). Con base en el análisis de PCA y del modelo lineal generalizado, en la **figura 5** se observan la importancia y los efectos relativos de los factores de riesgo sobre las concentraciones de PON1. En este sentido, la variable que tuvo mayor efecto positivo y significativo fue el número de

CUADRO III. PLAGUICIDAS UTILIZADOS POR LOS FUMIGADORES Y SUS CARACTERÍSTICAS TOXICOLÓGICAS SEGÚN LA OMS (2020).

Ingrediente activo	Grupo químico	Toxicidad	n (%)
Temefos	Organofosforado	III	79 (32%)
Diclorvos		Ib	
Malatión		III	
Clorpirifos	Carbamato	II	95 (38%)
Bendiocarb		II	
Propoxur		II	
<i>Bacillus thuringensis</i>	Bioplaguicida	III	39 (16%)
Esbioaletrina/Permetrina	Piretroide	II	25 (10%)
Lamdacialotrina		II	
Deltrametrina		II	
Cipermetrina	Organoclorado	II	2 (1%)
DDT		II	
Otros		8 (3%)	
Total			248 (100%)

Ib: altamente peligroso, II: moderadamente peligroso, III: ligeramente peligroso, DDT: diclorodifeniltricloroetano.

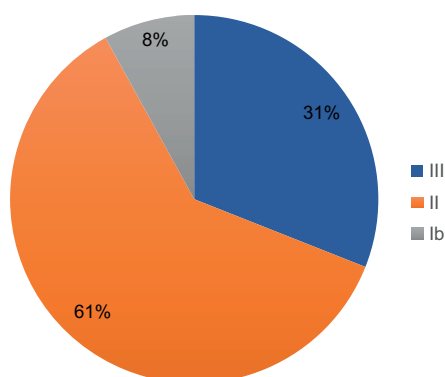


Fig. 2. Frecuencia de uso de plaguicidas en la población de estudio de acuerdo con la clasificación de peligrosidad de la OMS (2020). Ib: altamente peligrosos; II: moderadamente peligrosos; III: ligeramente peligrosos.

plaguicidas que utiliza la población (NP). Las variables que tuvieron un efecto negativo significativo fueron el índice de masa corporal (IMC), antecedentes de diabetes (AD) y consumo de alcohol (CA).

DISCUSIÓN

Los plaguicidas son compuestos químicos utilizados en la agricultura y para el control de vectores transmisores de enfermedades. En esta última actividad, son utilizados en programas operativos y actividades básicas por el Departamento de Control

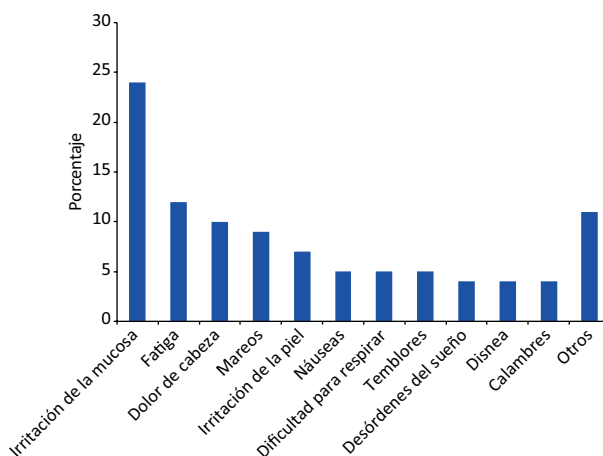


Fig. 3. Síntomas asociados con la exposición a plaguicidas referidos por los fumigadores urbanos. Se consideró irritación de la mucosa cuando refirieron picor ocular, rinitis, estomatitis y tos.

de Vectores en México (CENAPRECE 2017), siendo los fumigadores urbanos los responsables de llevar a cabo dichas tareas; por lo tanto constituyen una población vulnerable por el uso constante de diferentes productos fumigantes.

Por otro lado, la PON1 es una proteína cuya función es detoxificar al organismo de metabolitos oxónicos de los OF (Furlong et al. 2010, Cerón et al. 2014), por lo que se ha reportado que resulta afectada en grupos que continuamente utilizan productos OF

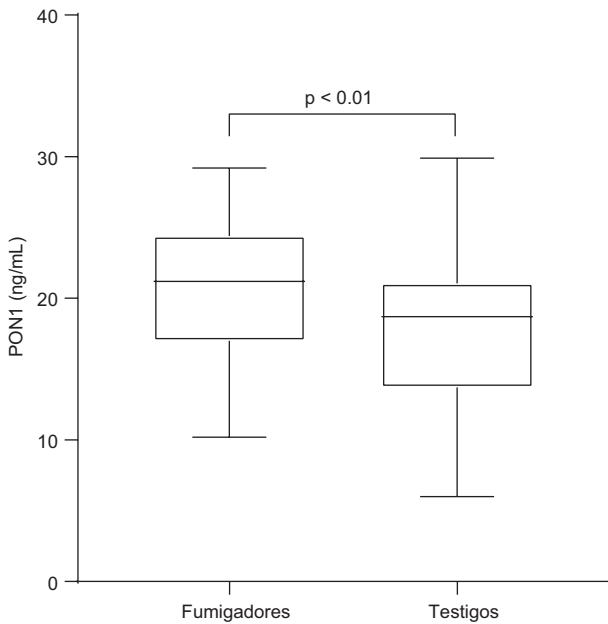


Fig. 4. Concentraciones de paraoxonasa 1 (PON1) en la población de estudio. El inicio de la caja representa el percentil 25, la línea media el percentil 50 y el final de la caja el percentil 75. La barra de error inferior representa el valor mínimo y la barra de error superior indica el valor máximo. El valor de p se estimó utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

como fumigantes (Sato et al. 2016). Así, el objetivo de este trabajo fue investigar la concentración de PON1 y su relación con los factores de riesgo en una población de fumigadores urbanos en el estado de Guerrero, México. Los resultados mostraron que la concentración de PON1 sérica fue diferente en los grupos de estudio, siendo el grupo de fumigadores el que presentó mayor concentración de PON1 (21.2 ng/mL) con relación al grupo testigo (18.7 ng/mL). Además, los resultados demuestran que algunos factores intrínsecos y extrínsecos de los individuos, como IMC, consumo de alcohol, antecedentes de diabetes y número de plaguicidas utilizados pueden modificar la concentración de PON1 en la población afectada (**Fig 5**).

La población refirió utilizar principalmente plaguicidas de tipo carbamato seguidos de plaguicidas OF para el control de vectores transmisores de enfermedades. Estos datos concuerdan con otros estudios publicados (Benítez-Trinidad et al. 2018) y con lo autorizado por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), organismo encargado de conducir e implementar los programas sustantivos para la prevención y control de enfermedades transmitidas por vectores en 2018. Es importante resaltar que la

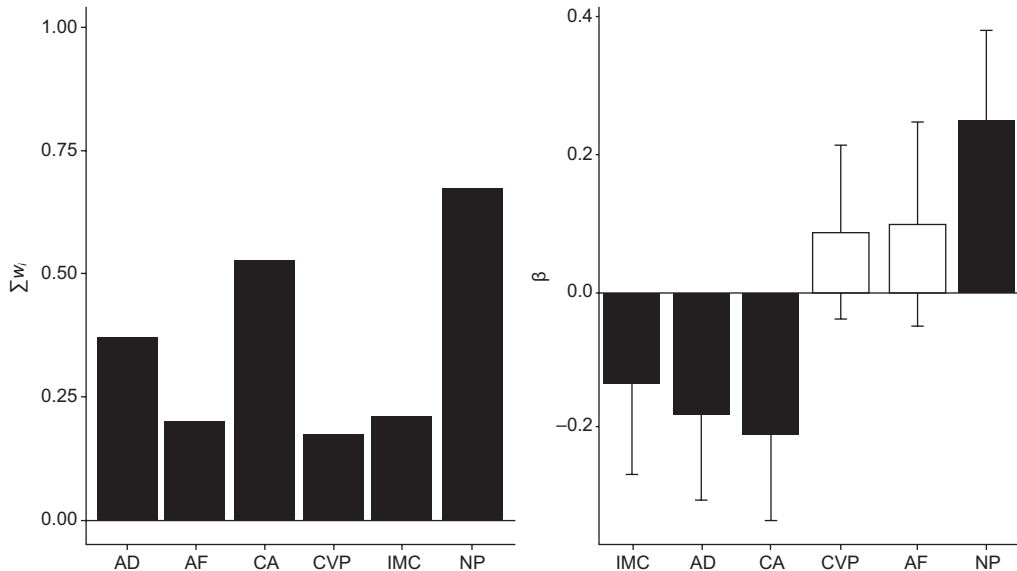


Fig. 5. Importancia y efectos relativos de las variables sobre las concentraciones de la paraoxonasa 1 (PON1) en fumigadores de las regiones del estado de Guerrero, México. La suma de los pesos Akaike ($\sum w_i$) representa la importancia de cada variable. Los efectos de cada variable fueron calculados al promediar los parámetros (β) de cada modelo en que aparecieron. Las barras representan el error estándar incondicional y las columnas en color negro indican que las variables tienen un efecto significativo sobre PON1, mientras que las columnas blancas indican que esa variable no tuvo efecto significativo. IMC: índice de masa corporal; AD: antecedentes de diabetes; CA: consumo de alcohol; CVP: consumo de vitaminas y complementos alimenticios; AF: años que llevan fumigando; NP: número de plaguicidas utilizados.

población de estudio utiliza bioplaguicidas formulados a partir de *Bacillus thuringiensis* y *Sacharomyces spinoza* para el control de vectores. Al respecto, el uso de bioplaguicidas se ha implementado como una nueva forma de combatir las plagas, disminuyendo el impacto ambiental y los efectos tóxicos de los plaguicidas químicos (Silveira et al. 2018).

Por otro lado, el grupo de estudio refirió llevar laborando seis años en promedio (0.2-41 años), con jornadas laborales cercanas a 7.8 h diarias y aproximadamente 6 h de fumigación. Ante esta aplicación constante e intensificada, durante el periodo de lluvias pueden aumentar las repercusiones en la salud de la población, debido a que las áreas consideradas en este estudio son principalmente tierras bajas correspondientes a las regiones Costa Grande, Acapulco y Costa Chica, donde predominan los climas cálidos y subhúmedos que se caracterizan por una marcada estacionalidad de lluvias en verano, temperatura media anual mayor de 22° C y alta saturación de humedad atmosférica (Urban et al. 2014). Esto explica que los factores climáticos tengan una influencia directa en la intensificación de las actividades de fumigación urbana y en las medidas de protección que utilizan los fumigadores en el trabajo de campo.

Además, se ha reportado que sujetos crónicamente expuestos a plaguicidas muestran una actividad de PON1 reducida en comparación con las personas no expuestas (Araoud et al. 2010). Se ha identificado que realizar actividades directamente asociadas con la aspersión de plaguicidas disminuye la actividad de PON1 (Xotlanihua-Gervacio et al. 2019), lo cual sugiere que el impacto negativo sobre la actividad de PON1 está directamente relacionado con la duración de la jornada laboral asociada a la aspersión de plaguicidas.

Los síntomas más frecuentes referidos por la población de estudio fueron irritación de la mucosa nasal y bucal, debilidad/fatiga, dolor de cabeza y mareo, síntomas que han sido reportados en otros estudios (Do Nascimento et al. 2017, Muñoz-Quezada et al. 2017, Hutter et al. 2021). Desde el punto de vista biológico, esto es plausible debido a que el mecanismo de acción de los plaguicidas de tipo OF y carbamato consiste en la inhibición de la acetilcolinesterasa (Nagaraju et al. 2014), lo que altera los receptores muscarínicos y nicotínicos responsables de la sintomatología aguda que se presenta en casos de intoxicación aguda (Virú-Loza 2015).

Cabe destacar que el 45 % de la población expuesta utiliza de uno a dos componentes del EPP, mientras que el 39 % no utiliza ningún elemento. En este sentido, se muestra que más del 50 % de los

plaguicidas utilizados pertenecen al grupo II, considerados moderadamente tóxicos, el 31 % pertenecen al grupo III, considerados ligeramente tóxicos, y el 8 % están clasificados como altamente tóxicos de acuerdo con la clasificación de la OMS (2020). Cabe resaltar que esta clasificación es contradictoria, ya que el malatión está clasificado como ligeramente peligroso, en tanto que el clorpirifos y el DDT están clasificados como moderadamente peligrosos (OMS 2020), a pesar de que diversos estudios han reportado numerosos efectos adversos a la salud por exposición crónica a estos plaguicidas (Darwiche et al. 2018, Mie et al. 2018, Badr 2020, La Merrill et al. 2020). De ahí la necesidad de contar con mayor evaluación del riesgo y destacar la importancia de utilizar el EPP adecuado y completo durante las jornadas de fumigación para evitar intoxicaciones agudas y/o crónicas con el tiempo de exposición.

En este estudio se observó que las concentraciones de PON1 difirieron entre grupos, siendo mayor en los fumigadores (mediana = 21.2 ng/mL) respecto al grupo testigos (mediana = 18.7 ng/mL) (**Fig. 4**). Nuestra hipótesis a priori consideraba que las concentraciones de PON1 serían menores en el grupo de fumigadores; sin embargo, las concentraciones de PON1 pueden verse afectadas por factores intrínsecos y extrínsecos al individuo. Al respecto, los resultados obtenidos sugieren que las concentraciones de PON1 podrían ser modificadas en función del número de plaguicidas utilizados (NP), así como la antigüedad laboral (AF) en la población estudiada (**Fig. 5**). Otra posibilidad es que ante la presencia de oxones en el organismo se promueva una mayor síntesis de PON1, como un mecanismo compensatorio que podría resultar en la hidrólisis de estos compuestos. Xotlanihua-Gervacio et al. (2019) también reportaron la influencia de factores externos e internos sobre la actividad de PON1. Estos resultados muestran la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan caracterizar la influencia de otras variables internas, tales como determinar el genotipo y fenotipo de PON1, así como factores epigenéticos que han demostrado modular la capacidad funcional de PON1 (Costa et al. 2013).

En cuanto a los factores de salud, se observó que los fumigadores con antecedentes de diabetes (AD) presentaron concentraciones bajas de PON1. Al respecto, la PON1 está unida a las HDL y es la responsable de ejercer su función antiaterogénica y cardioprotectora, ya que ayuda a reducir la oxidación de LDL (Fridman et al. 2011). Por lo tanto, ante enfermedades como la diabetes y trastornos cardiovasculares, la PON1 está disminuida (Moreno-Godínez et al. 2018). Además, el 61 % de los fumigadores

tiene sobrepeso, factor que disminuye las concentraciones de PON1. Éste es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares incluida la enfermedad coronaria (Seres et al. 2010, Sánchez-Arias et al. 2016).

También se observó que las concentraciones de PON1 aumentaron en los fumigadores que refirieron consumir complejos multivitamínicos, principalmente vitaminas del complejo B y ácido fólico. Esto podría deberse a que la variación individual de la actividad de PON1 se atribuye al consumo de vegetales y suplementos dietéticos, por ejemplo el consumo de extractos y/o zumos de frutos ricos en antioxidantes y polifenoles. Asimismo, el consumo de vitaminas C y E incrementan la actividad de paraoxonasa y arilesterasa de PON1 (Mata et al. 2012, Lou-Bonafonte et al. 2015, 2017). Por otra parte, se ha reportado que el consumo de 10 a 30 g de alcohol al día incrementa la actividad de PON1, en comparación con los individuos que consumen de 0.1 a <10 g de alcohol al día, mientras que el consumo de más de 30 g al día de alcohol se asoció con reducción de la actividad de PON1 (Gruppen et al. 2018).

En el presente estudio encontramos que el número de plaguicidas utilizados (NP) y los años de fumigación (AF) incrementaron la concentración de PON1, aunque la segunda variable no lo hizo de manera significativa, sugiriendo que existen factores de riesgo ocupacional que podrían generar una variación considerable en las concentraciones de PON1, como se ha observado en otros estudios (Seung et al. 2012, Costa et al. 2013). Los resultados obtenidos indican la existencia de factores de riesgo adicionales que deben ser considerados cuando se evalúen políticas de riesgo a la salud ligado al uso de plaguicidas. Si bien las variables de ocupación laboral representan un riesgo para la salud de los trabajadores, los hábitos de salud son de gran relevancia en la variación de las concentraciones de la enzima.

CONCLUSIONES

En este estudio encontramos que la concentración de PON1 es modificada por diversos factores intrínsecos y extrínsecos del individuo, como exposición laboral. Estos hallazgos deben de ser considerados para estimar el riesgo a la salud de las personas expuestas a plaguicidas de manera ocupacional y ambiental con el fin de establecer consideraciones y recomendaciones sobre el uso de estos productos. Su impacto también debe valorarse en escalas temporales más amplias y con seguimientos en periodos de

alta y baja exposición para identificar las variables que afectan no solamente la concentración de PON1, sino también su actividad.

AGRADECIMIENTOS

Al Programa de Fortalecimiento de la Investigación para el Desarrollo de la Educación y la Sociedad (PROFIDES) por el financiamiento a la Red de Evaluación y Mitigación de Contaminantes Ambientales con el proyecto “Impacto de plaguicidas en salud y ambiente en comunidades vulnerables: una propuesta educativa de acción para la mitigación desde la sociedad civil”. A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por el financiamiento del proyecto PAPIIT IN223518 “Aplicación de plaguicidas organofosforados en cultivos de aguacate en Tingambato, Michoacán: determinantes sociales y ambientales de la salud”.

REFERENCIAS

- 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. *Journal of Occupational Health* 52 (6), 383-388. <https://doi.org/10.1539/joh.o10017>
- Ayhan K., Hulya U. y Nurinnisa O. (2017). Paraoxonase and arylesterase levels in Behcet's disease and their relations with the disease activity. *Biochemical Genetics* 55 (4), 35-344. <https://doi.org/10.1007/s10528-017-9800-2>
- Badr A.M. (2020) Organophosphate toxicity: Updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. *Environmental Science and Pollution Research* 21 (27), 26036-26057. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08937-4>
- Bejarano-González F. (2017). Los plaguicidas altamente peligrosos: nuevo tema normativo internacional y su perfil nacional en México. *Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México (RAPAM)*, Texcoco, México, 351 pp.
- Benítez-Trinidad A.B., Herrera-Moreno J.F., Xotlanihua-Gervacio M.C., Bernal-Hernández Y.Y., Medina-Díaz M.I., Barrón-Vivianco B. S., González-Arias C.A. y Rojas-García A.E. (2018). Patrón de uso de plaguicidas y biomarcadores bioquímicos en una población de fumigadores urbanos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 34, 62-71. <https://doi.org/10.20937/RICA.2018.34.esp01.04>

- Bernal-Hernández Y.Y., Medina-Díaz I.M., Barrón-Vivianco 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. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 56 (3), 281-90. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000438381.25597.88>
- Boedecker W., Watss M. Clausing P. y Marquez E. (2020). The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: Estimations based on a systematic review. *BMC Public Health* 20 (1875), 19. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09939-0>
- Burnham K.P. y Anderson D.R. (2002). *Model selection and inference*. 2a ed. Springer, Nueva York, EUA, 488 pp.
- Ceja-Gálvez H.R., Torres-Sánchez E.D., Torres-Jasso J.H., Ornelas A.V. y Salazar-Flores J. (2020). Effect of structure and function of paraoxonase-1 (PON-1) on organophosphate pesticides metabolism. *Biocell* 44 (3), 363-370. <https://doi.org/10.32604/biocell.2020.09147>
- CENAPRECE (2017). *Acciones y programas*. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades [en línea]. <https://www.gob.mx/salud/cenaprece/acciones-y-programas/direccion-del-programa-de-enfermedades-transmitidas-por-vectores/06/12/2019>
- Ceron J.J., Tecles F. y Tvarijonavičiute A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: An update. *VMC Veterinary Research* 10 (74), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-74>
- Costa L., Giordano G., Cole T.B., Marsillach J. y Furlong C.E. (2013). Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. *Toxicology* 307, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.07.011>
- Crawley M.J. (2013). Generalized additive models. En: *The R book* (Crawley M.J., Ed.). John Wiley and Sons, Nueva Delhi, India, pp. 666-680.
- Darwiche W., Gay-Quéheillard J., Delanaud S., El-Khayat-El-Sabbouri H., Khachfe H., Joumaa W, Bach V. y Ramadan W. (2018) Impact of chronic exposure to the pesticide chlorpyrifos on respiratory parameters and sleep apnea in juvenile and adult rats. *PLoS ONE* 13 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191237>
- Daza-Arana J.E., Lozada-Ramos H. y Sánchez D.P. (2019). Síndromes asociados a intoxicación por organofosforados: abordaje médico y fisioterapéutico en cuidado crítico. *Revista Ciencias de la Salud* 17 (3), 141-153. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.8371>
- Do Nascimento C.P., Maretto G.X., Moreira-Marques G.L., Passamani L.M., Abdala A.P., Schenberg L.C., Beijamini V. y Sampaio K. (2017). Methamidophos, an organophosphorus insecticide, induces pro-aggressive behaviour in mice. *Neurotoxicity Research* 32 (3), 398-408. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9750-9>
- Fridman O., Fuchs A.G., Porcile R., Morales A.V. y Gariglio L.O. (2011). Paraoxonasa: sus múltiples funciones y regulación farmacológica. *Archivos de Cardiología de México* 81 (3), 251-260.
- Furlong C.E., Suzuki S.M., Stevens R.C., Marsillach J., Richter R.J., Jarvik G.P., Checkoway H., Samii A., Costa L.G., Griffith A., Roberts J.W., Yearout D. y Zabetian C.P. (2010). Human PON1, a biomarker of risk of disease and exposure. *Chemico-Biological Interactions* 187 (1-3), 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.03.033>
- Greenacre M. y Primicerio R. (2013). *Multivariate analysis of ecological data*. Rubes, Bilbao, España, 331 pp.
- Gruppen E.G., Bakker S.J.L., James R.W. y Dullaart R.P.F. (2018). Serum paraoxonase-1 activity is associated with light to moderate alcohol consumption: the PRE-VEND cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 108, 1283-1290. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy217>
- Herrera-Moreno J.F., Benítez-Trinidad A.B., Xotlanihua-Gervacio M.C., Bernal-Hernández Y.Y., Medina-Díaz M.I., Barrón-Vivianco B.S., González-Arias C.A., Pérez-Herrera N.E. y Rojas-García A.E. (2018). Factores de riesgo de exposición durante el manejo y uso de plaguicidas en fumigadores urbanos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 34 (2), 33-44. <https://doi.org/10.20937/RICA.2018.34.esp02.03>
- Herrera-Moreno J.F., Medina-Díaz I.M., Bernal-Hernández Y.Y., Barrón-Vivianco B.S., González-Arias C.A., Moreno-Godínez M.E., Verdín-Betancourt F.A., Sierra-Santoyo A. y Rojas-García A.E. (2021). Organophosphorus pesticide exposure biomarkers in a Mexican population. *Environmental Science and Pollution Research* 28 (36), 50825-50834. <https://doi.org/10.20937/RICA.2018.34.esp02.03>
- Hutter H.P., Poteser M., Lemmerer K., Wallner P., Kundi M., Moshammer H. y Weitensfelder L. (2021). Health symptoms related to pesticide use in farmers and laborers of ecological and conventional banana plantations in Ecuador. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18, 1126. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031126>
- IPEN (2009). *Guía para las ONG sobre los plaguicidas altamente peligrosos y el SAICM*. Guía. International Pops Elimination Network, Ottawa, Canadá, 73 pp.
- Jokanović M. (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology* 166 (3), 139-160. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(01\)00463-2](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(01)00463-2)

- La Merrill M.A., Krigbaum N.Y., Cirillo P.M. y Cohn B.A. (2020). Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. *International Journal of Obesity* 8 (44), 1723-1732. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0586-7>
- Lou-Bonafonte J.M., Gabás-Rivera C., Navarro M.A. y Osada J. (2015). PON1 and mediterranean diet. *Journal Nutrients* (18) 4068-4092. <https://doi.org/10.3390/nu7064068>
- Lou-Bonafonte J.M., Gabás-Rivera C. y Navarro M. A. (2017). The Search for dietary supplements to elevate or activate circulating paraoxonases. *International Journal of Molecular Sciences* 18 (416) 2-18. <https://doi.org/10.3390/ijms18020416>
- Mackness M. y Mackness B. (2013). Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 17 (7), 829-37. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.790367>
- Martínez-Valenzuela C. y Gómez-Arroyo S. (2007). Riesgo genotóxico por exposición a plaguicidas en trabajadores. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 23 (4), 185-200.
- Mata C., Lares M. y Hernández P. (2012). Enzima paraoxonasa 1 y modulación del estrés oxidativo. *Síndrome Cardiometabólico* 3 (1), 6-10.
- Mie A., Rudén C. y Grandjean P. (2018). Safety of safety evaluation of pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl. *Environmental Health* 17 (1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0421-y>
- Moreno-Godínez M.E., Galarce-Sosa C., Cahua-Pablo J.Á., Rojas-García A.E., Huerta-Beristain G., Alarcón-Romero L.D.C., Cruz M., Valladares-Salgado A., Antonio-Véjar V., Ramírez-Vargas M.A. y Flores-Alfaro E. (2018). Genotypes of common polymorphisms in the PON1 gene associated with paraoxonase activity as cardiovascular risk factor. *Archives of Medical Research* 49 (7), 486-496. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.02.002>
- Moura-Rodrigues L.T., Galindo-Bedor C.N., Mendoza-Lopez R.V., Sousa-Santana V., Silveira-Rocha T.M.B., Wünsch-Filho V. y Curado M.P. (2020). Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: A systematic review. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 23, e20002. <https://doi.org/10.1590/1980-5497202000022>
- Muñoz-Quezada M.T., Lucero B., Iglesias V., Levy K., Muñoz M.P., Achú E., Cornejo C., Concha C., Brito A.M. y Villalobos M. (2017). Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile. *International Journal of Environmental Health Research* 27 (1), 82-93. <https://doi.org/10.1080/09603123.2016.1268679>
- Naughton S.X. y Terry A.V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology* 408, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.011>
- Nagaraju R., Joshi A.K. y Rajini P. (2014). Organophosphorus insecticide, monocrotophos, possesses the propensity to induce insulin resistance in rats on chronic exposure. *Journal of Diabetes* 7 (1), 47-59. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12158>
- Ponce-Ruiz N., Murillo-González F.E., Rojas-García A.E., Bernal Hernández Y.Y., Mackness M., Ponce-Gallegos J., Barrón-Vivanco B.S., Hernández-Ochoa I., González-Arias C.A., Ortega Cervantes L., Cardoso-Saldaña G. y Medina-Díaz I.M. (2020). Phenotypes and concentration of PON1 in cardiovascular disease: the role of nutrient intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30 (1), 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.013>
- OMS (2020). Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación 2019. Manual. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, 21 pp.
- OMS (2021). Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud [en línea]. <https://apps.who.int/bmi/index.jsp/6/12/2021>
- Richter R.J., Jarvik G.P. y Furlong C.E. (2008). Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2 (1), 147-152. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.811638>
- Sánchez-Arias A.G., Bobadilla-Serrano M.E., Dimas-Altamirano B., Gómez-Ortega M. y González-González G. (2016). Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Revista Mexicana de Cardiología* 27 (3), 98-102.
- Sánchez-Guerra M., Pérez-Herrera N. y Quintanilla-Vega B. (2011). Organophosphorous pesticides research in Mexico: Epidemiological and experimental approaches. *Toxicology Mechanisms and Methods* 21 (9), 681-91. <https://doi.org/10.3109/15376516.2011.602130>
- Sato H., Jun Y.I., Kano Y., Arakawa T., Gotoh M., Kondo T., Sugiura Y., Saito I., Shibata E. y Kamijima M. (2016). Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on organophosphate insecticide metabolism in Japanese pest control workers. *Journal of Occupational Health* 58 (1), 56-65. <https://doi.org/10.1539/joh.15-0175-OA>
- Seres I., Bajnok L., Harangi M., Sztanek F., Koncsos P. y Paragh G. (2010) Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Advances in Experimental Medicine and*

- Biology 660, 129-42. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-350-3_12
- Seung-Kim D., Maden S., Burt A., Ranchalis J., Furlong C. y Jarvik G. (2012) Dietary fatty acid intake is associated with paraoxonase 1 activity in a cohort-based analysis of 1,584 subjects. *Lipids in Health and Disease* (12) 183. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-183>
- She G., Chen H.Z., Yan Y., Li H. y Liu D.P. (2012). The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxidants and Redox Signaling* 16 (6), 597-632. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3774>
- Shunmoogam N., Naidoo P. y Chilton R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular Health and Risk Management* 14, 137-143. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S165173>
- Silveira M.I., Aldana M.L., Piri J., Valenzuela A.I., Jasa G. y Rodríguez G. (2018). Plaguicidas agrícolas: un marco de referencia para evaluar riesgos a la salud en comunidades rurales en el estado de Sonora, México. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 34 (1), 7-21. <https://dx.doi.org/10.20937/RICA.2018.34.01.01>
- SSA (2021). Anuarios de morbilidad 1984-2020. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud [en línea]. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2020> 13/01/2022
- Urban G., Madariaga F., Méndez-Bahena A., Pérez-Tacubaya A., Díaz-Ávila E., Beltrán E. y Jiménez J. (2014). El medio físico y biológico. En: *Escarabajos del estado de Guerrero (Coleoptera: Scarabaeoidea)* (Deloya C. y Covarrubias D., Ed.). S y G Editores, Chilpancingo, Guerrero, México, 141-164.
- Virú-Loza M.A (2015). Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas. *Anales de la Facultad de Medicina* 76 (4), 431-437. <https://doi.org/10.15381/anales.v76i4.1141>
- Xotlanihua-Gervacio M.C., Herrera-Moreno J.F., Medina-Díaz I.M., Bernal-Hernández Y.Y., Rothenberg S.J., Barrón-Vivanco B.S. y Rojas-García A.E. (2019). Relationship between internal and external factors and the activity of PON1. *Environmental Science and Pollution Research* 26 (24), 24946-24957. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05696-9>