



Universidad
Nacional
de Loja

Universidad Nacional de Loja

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Laboratorio Clínico

**Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico
en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática**

**Trabajo de Integración Curricular,
previo a la obtención del título de
Licenciado en Laboratorio Clínico.**

AUTOR:

Freddy Andrés Bravo Espinosa

DIRECTORA:

Bq. María del Cisne Luzuriaga Moncada, Mg.Sc.

Loja – Ecuador

2023

Certificación

Loja, 18 de septiembre del 2023

Bq. María del Cisne Luzuriaga Moncada, Mg.Sc.

DIRECTORA DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

CERTIFICO:

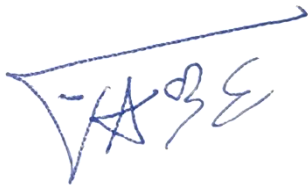
Que he revisado y orientado todo el proceso de elaboración del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática**, previo a la obtención del título de **Licenciado en Laboratorio Clínico**, de la autoría del estudiante **Freddy Andrés Bravo Espinosa**, con **cédula de identidad Nro. 1150427787**, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja, para el efecto, autorizo la presentación del mismo para su respectiva sustentación y defensa.

Bq. María del Cisne Luzuriaga Moncada, Mg.Sc.

DIRECTORA DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Autoría

Yo, **Freddy Andrés Bravo Espinosa**, declaro ser autor del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Freddy A. Bravo Espinosa', enclosed within a hand-drawn triangular shape.

Firma:

Cédula de identidad: 1150427787

Fecha: 20 de noviembre de 2023

Correo electrónico: freddy.bravo@unl.edu.ec

Teléfono: 0960934664

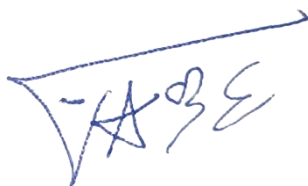
Carta de Autorización por parte del autor, para consulta, reproducción parcial o total, y/o publicación electrónica de texto completo, del Trabajo de Integración Curricular.

Yo, **Freddy Andrés Bravo Espinosa**, declaro ser autor del Trabajo de Integración Curricular denominado **Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática**, como requisito para optar por el título de **Licenciado en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, suscribo, en la ciudad de Loja, a los veinte días del mes de noviembre del dos mil veintitrés.



Firma:

Autor: Freddy Andrés Bravo Espinosa

Cédula de identidad: 1150427787

Dirección: Barrio Estancia Norte

Correo electrónico: freddy.bravo@unl.edu.ec

Teléfono: 0960934664

DATOS COMPLEMENTARIOS:

Directora del Trabajo de Integración Curricular:

Bq. María del Cisne Luzuriaga Moncada, Mg.Sc.

Dedicatoria

A mi madre, que siempre me apoyó y me animó a seguir mis sueños, a pesar de las dificultades y los obstáculos. Gracias por tu amor incondicional, tu paciencia y tu sabiduría. Eres mi inspiración y mi ejemplo.

A mi padre, por su apoyo inquebrantable. Su constante aliento y orientación han sido fundamentales para alcanzar este logro.

A mis hermanos y amigos, que me acompañaron en este camino. Inconscientemente fueron ellos quienes me permitieron culminar este trabajo. Gracias por estar, por compartir conmigo tantos momentos y por creer en mí.

A Mari Cruz, que me brindó su confianza, su apoyo y su ayuda en este trabajo. Gracias por tu profesionalidad, tu generosidad y tu compromiso. Gracias por ser la pieza que faltaba. Por ser mi guía y permitirme visualizar un futuro albergado en tus ojos, siempre gracias.

A todos ellos, dedico este trabajo con gratitud y afecto. Sin ustedes, no habría sido posible. Son parte de este logro y se lo agradezco de todo corazón.

Freddy Andrés Bravo Espinosa

Agradecimiento

A todos los docentes de la carrera, que me formaron con su conocimiento, su experiencia y su pasión. Gracias por su dedicación, su exigencia y su orientación.

A todas las autoridades de la universidad, que me brindaron las oportunidades, los recursos y las facilidades para culminar con mis estudios. Gracias por su gestión, su visión y su apoyo. A mi Directora, Mg.Sc. María del Cisne Luzuriaga, que me guio con su sabiduría, su paciencia y su confianza. Gracias por su asesoría, y su motivación. A todos ellos, expreso mi más sincero agradecimiento y reconocimiento. Sin ustedes, no habría podido alcanzar esta meta. Ustedes permitieron este trabajo de integración curricular y se los dedico con humildad y respeto.

Freddy Andrés Bravo Espinosa

Índice de contenidos

Portada	i
Certificación	ii
Autoría	ii
Carta de autorización	iv
Dedicatoria	v
Agradecimiento	vi
Índice de contenidos	vii
Índice de tablas	ix
Índice de figuras	ix
Índice de anexos	ix
1. Título	1
2. Resumen	2
Abstract	3
3. Introducción	4
4. Marco teórico	7
4.1 Mutágenos.....	7
4.1.1 Mutágenos biológicos	7
4.1.2 Mutágenos físicos	7
4.1.3 Mutágenos químicos	7
4.2 Pesticidas	7
4.4 Efectos de los plaguicidas sobre la salud	9
4.4.1 Cáncer	11
4.4.2 Asma y otras enfermedades del tracto respiratorio.....	11
4.4.3 Parkinson.....	11
4.4.4 Diabetes.....	11

4.4.5 Efectos neuropsicológicos y cognitivos.....	11
4.5 Daño genotóxico.....	11
4.6 Análisis de micronúcleos.....	13
5. Metodología.....	15
5.1 Diseño del estudio.....	15
5.2 Criterios de elegibilidad.....	15
5.3 Criterios de inclusión.....	15
5.4 Criterios de exclusión.....	15
5.5 Fuentes de información.....	16
5.6 Estrategia de búsqueda y selección del estudio.....	16
5.7 Proceso de recopilación y extracción de datos.....	17
5.8 Lista de datos.....	18
5.9 Evaluación de la calidad.....	18
5.9.1 Riesgo de sesgo entre artículos.....	18
5.9.2 Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.....	18
5.10 Síntesis de resultados.....	19
5.11 Difusión de resultados.....	19
6. Resultados.....	20
7. Discusión.....	28
8. Conclusiones.....	31
9. Recomendaciones.....	32
10. Bibliografía.....	33
11. Anexos.....	41

Índice de tablas:

Tabla 1. Resultados que brindan información sobre la frecuencia de micronúcleos en poblaciones expuestas a pesticidas	22
Tabla 2. Resultados que brindan información sobre la frecuencia de micronúcleos en situaciones de daño citogenético.....	25

Índice de figuras:

Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo Prisma	17
---	----

Índice de anexos:

Anexo 1. Matriz de características de los estudios incluidos.....	41
Anexo 2. Evaluación individual de la calidad entre los estudios incluidos utilizando la herramienta JBI.....	46
Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática utilizando la herramienta PRISMA.....	47
Anexo 4. Certificado de pertinencia.....	48
Anexo 5. Certificado de asignación de director.....	49
Anexo 6. Certificado de traducción de resumen	50

1. Título

Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática

2. Resumen

El uso creciente de pesticidas en la agricultura ha aumentado la exposición de los agricultores a mutágenos potenciales. Estos agentes químicos pueden causar daño genotóxico, lo que representa un riesgo para la salud humana y el medio ambiente. Los biomarcadores son medidas biológicas que reflejan la interacción entre un agente ambiental potencialmente peligroso y un sistema biológico. En el contexto de agricultores expuestos a pesticidas es relevante el ensayo de micronúcleos como indicador de posibles alteraciones en el material genético. Se realizó una revisión sistemática exhaustiva con el fin de evaluar el ensayo de micronúcleos seleccionando estudios a partir de 2018 que señalen la prevalencia de micronúcleos en poblaciones expuestas a plaguicidas y la comparen con grupos no expuestos, adicional a ello, se buscaron estudios que relacionen la aparición de micronúcleos con otros escenarios de daño citogenético, esto con el fin de determinar la utilidad de este biomarcador. Se analizaron 18 artículos, incluyendo 15 estudios de corte transversal y 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis, en los que se observó que existía evidencia estadísticamente significativa que demostraba asociación entre la mayor exposición a pesticidas y la mayor frecuencia de aparición de micronúcleos. Además, se evidenció mayor frecuencia de estos biomarcadores en patologías asociadas a daño en el ADN de las células. En conclusión, el ensayo de micronúcleos puede ser utilizado como una herramienta precisa y efectiva para evaluar el impacto de la exposición a plaguicidas en la salud ocupacional y ambiental, lo que permitirá tomar medidas preventivas para proteger a los agricultores y al ecosistema.

Palabras clave: *Micronúcleos, mutágenos, pesticidas, daño genotóxico, biomarcadores.*

Abstract

The increasing use of pesticides in agriculture has increased farmers' exposure to potential mutagens. These chemical agents can cause genotoxic damage, posing a risk to human health and the environment. Biomarkers are biological measurements that reflect the interaction between a potentially hazardous environmental agent and a biological system. In the context of farmers exposed to pesticides, the micronucleus test is relevant as an indicator of possible alterations in the genetic material. An exhaustive systematic review was carried out in order to evaluate the micronucleus assay, selecting studies from 2018 that indicate the prevalence of micronuclei in populations exposed to pesticides and compare it with non-exposed groups. In addition to this, studies that relate the appearance of micronuclei with other scenarios of cytogenetic damage, this in order to determine the usefulness of this biomarker. 18 articles were analyzed, including 15 cross-sectional studies and 3 systematic reviews and meta-analyses, in which it was observed that there was statistically significant evidence demonstrating an association between greater exposure to pesticides and the greater frequency of appearance of micronuclei. Furthermore, a greater frequency of these biomarkers was evident in pathologies associated with damage to the DNA of cells. In conclusion, the micronucleus assay can be used as a precise and effective tool to evaluate the impact of exposure to pesticides on occupational and environmental health, which will allow preventive measures to be taken to protect farmers and the ecosystem.

***Keywords:** Micronuclei, mutagens, pesticides, genotoxic damage, biomarkers.*

3. Introducción

La mitosis es un proceso fundamental para la vida, ya que permite a las células dividirse para renovar el tejido que conforma a los seres vivos, gracias a él, se duplica todo el contenido que las células poseen. Por esto el más pequeño cambio en apenas pares de bases puede desencadenar un efecto en la división celular o en la síntesis de proteínas. (Torres y Ramos, 2013).

Según Salazar et al. (2016), aunque ciertas mutaciones ocurren con mayor frecuencia y son responsables de las enfermedades genéticas conocidas, en general, las mutaciones en todos los locus tienen una ocurrencia normal y se denominan espontáneas, lo que las hace impredecibles. Sin embargo, para las mutaciones que ocurren con poca frecuencia, existen sistemas encargados de corregirlas.

Durante la división celular todo el material que contiene la célula se duplica, esto incluye al ADN que está en el núcleo, pero como muestra Zalacaín et al. (2005), este proceso puede verse afectado por diversas causas como roturas en los cromosomas o exposición a radiación y otros mutágenos, ocasionando que la división del material genético no sea equitativo, por lo tanto existe una parte del material genético que no se incluye en el núcleo de las células formadas, dicho material se desprende dando lugar a un núcleo nuevo, de tamaño menor, al que se denomina micronúcleo (MN). El aumento en la frecuencia de micronúcleos se considera un biomarcador de exposición y/o efecto de daño temprano al ADN, lo que permite detectar alteraciones resultantes del efecto aneugénico o clastogénico de los xenobióticos

El desarrollo, validación y uso de biomarcadores como herramientas de información para la evaluación de factores de riesgo asociados a la exposición a agentes ambientales (como los pesticidas) aumenta cada día. Existe la necesidad de mejorar el conocimiento sobre los efectos adversos debido a la exposición ocupacional y/o ambiental y al estilo de vida. El término biomarcador incluye cualquier medida que refleje una interacción entre un sistema biológico y un agente ambiental potencialmente peligroso, que puede ser físico, químico o biológico. (Cobanoglu y Cayir, 2021)

Como indican Matheus et al. (2014) el estudio de micronúcleos es un test en el que se evalúa la frecuencia con la que se observan estos micronúcleos junto con otras aberraciones cromosómicas como células binucleadas. Con el procedimiento adecuado, dichos micronúcleos pueden usarse como evaluador de daño genotóxico.

El ensayo de micronúcleos es un biomarcador que ha ido ganando relevancia con los años; varios estudios han demostrado la validez de esta prueba como biomarcador ante diversas fuentes de daño citogenético. La metodología se ha estandarizado, con frecuencias definidas y caracterización de los efectos de factores demográficos, genéticos y metodológicos, y se ha determinado si las frecuencias de MN en diferentes tejidos son predictoras de riesgo de cáncer. Considerando valores normales la aparición de hasta 10 micronúcleos por cada 1000 células. (Bonassi et al, 2007).

Una investigación realizada por Montero et al. (2006), estudió a trabajadores industriales, agrícolas y trabajadores de hogares; en áreas de educación y comercio como tres ocupaciones con exposición química, el estudio examinó una situación compleja de exposición química en una zona de transición de actividades rurales hacia una industrialización intensiva, lo cual provocó contaminación ambiental en ríos cercanos. Se encontró un aumento en el daño genotóxico, incluyendo células con más de 1 micronúcleo, más de 1 brote de cromatina y puentes nucleoplasmáticos.

Por otro lado, estudios diversos buscan medir la exposición en poblaciones diferentes, consideradas menos expuestas, como el realizado por Montaña-Soto et al. (2014), donde evaluaron el riesgo de exposición en recién nacidos y madres del área agrícola en México, quienes presentaron frecuencias significativamente elevadas de micronúcleos (Prueba U de Mann-Whitney, $p < 0.05$) en comparación con el grupo de control.

El aumento en la producción agrícola ha llevado a un incremento en el uso de plaguicidas, especialmente los sintéticos. Gómez (2013) señala que, además de la alta demanda de estos agroquímicos, es común su uso inadecuado e indiscriminado, lo que aumenta el riesgo de contaminación tanto para los agricultores como para el ambiente. A pesar de que los agroquímicos deben cumplir con diversas normas para poder ser comercializados, como contar con un registro vigente y etiquetas claras que indiquen la toxicidad del compuesto, así como información adicional como la dosis letal media, el problema persiste.

A pesar de todas las regulaciones existentes en la producción y comercialización de plaguicidas, la exposición a estos agentes mutagénicos es inevitable para los agricultores que los utilizan, por lo que resulta crucial conocer el grado de exposición en esta población.

En nuestro país, se han llevado a cabo algunos estudios que utilizan biomarcadores para evidenciar el daño citogenético. Por ejemplo, Bonilla y González (2015) utilizaron este tipo de

marcador para analizar la fragmentación del ADN en personas expuestas a mutágenos químicos en laboratorios de docencia. Sus hallazgos proporcionaron evidencia de que los individuos expuestos presentaban un mayor índice de fragmentación del ADN en comparación con el grupo de control. Estos resultados resaltan la importancia de estudiar y comprender el impacto de la exposición a plaguicidas en la salud de los trabajadores agrícolas.

Por todo lo antes mencionado, se plantea la siguiente interrogante de investigación: ¿Es el análisis de micronúcleos útil como prueba para evaluar daño genotóxico en personas expuestas a agroquímicos? Y la necesidad de plantear el principal objetivo de la investigación: “Realizar una revisión sistemática exhaustiva para determinar la utilidad que tiene el ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a agroquímicos”, para dar cumplimiento a este objetivo se pretende alcanzar los objetivos específicos: “Comparar la frecuencia de micronúcleos en estudios a personas expuestas a plaguicidas, frente a personas no expuestas” y “Analizar la relación entre la frecuencia de aparición de micronúcleos y el daño citogenético”

El objetivo de este estudio es investigar si el empleo de personas que trabajan en contacto con agroquímicos representa un factor de riesgo para el desarrollo de daño genotóxico. Para lograrlo, evaluaremos la presencia de micronúcleos, los cuales son indicativos de daño genotóxico. Además, pretendemos determinar la utilidad del ensayo de micronúcleos como indicador fiable de daño citogenético en esta población expuesta.

Esta revisión pretende evaluar al ensayo de micronúcleos como herramienta para monitorear daño citogenético, para así beneficiar a personas con riesgo a padecer daño citogenético de cualquier tipo, en especial aquellas expuestas a todo tipo de mutágenos, ya que la presencia de estos micronúcleos se asocia con un mayor riesgo a padecer diversas patologías.

4. Marco teórico

4.1 Mutágenos

Un mutágeno es un agente que causa que ocurran mutaciones con mayor frecuencia frente a las mutaciones espontáneas que se producen normalmente, esto debido a que pueden producir alteraciones en el material genético de las células. (Landeros, 2014).

Según Zuluaga et al. (2009), estos compuestos alteran el control de la actividad celular, desde la producción de energía hasta la reproducción celular. Existen diversos tipos de mutágenos, de forma general se pueden clasificar según su origen.

4.1.1 Mutágenos biológicos

Pueden ser microorganismos como virus, capaces de generar anomalías cromosómicas, según Bonilla y González (2015) incluso los preparados de fuentes biológicas usados en medicina como vacunas, antitoxinas, sangre, suero y antígenos pueden resultar peligrosos. Landeros (2014) explica esta capacidad debido a que los virus se insertan en el ADN del hospedero gracias a que poseen enzimas de restricción, estas son capaces de romper el ADN en una secuencia específica de bases.

4.1.2 Mutágenos físicos

La radiación ultravioleta y las radiaciones ionizantes son capaces de alterar la estructura del ADN al ocasionar rompimientos, arreglos y/o distorsión de la cadena, afectando el proceso de replicación. Debido a tener una menor capacidad de penetración, la radiación ultravioleta solo origina lesiones en la piel.

4.1.3 Mutágenos químicos

Pueden modificar químicamente las bases que conforman el ADN, causando errores de apareamiento, sus formas de acción son muchas, como los tipos de compuestos de este tipo, algunos tipos son: agentes alquilantes, análogos que sustituyen bases nitrogenadas, agentes intercalantes que alteran la estructura de la doble hélice, etc.

4.2 Pesticidas

En la actualidad resulta imposible no estar expuestos a diferentes productos mutágenos, ya sea de forma intencional como al consumir medicamentos, alimentos procesados, productos

de limpieza y cosméticos; o ya sea de una manera menos intencional como respirar de manera involuntaria aire contaminado o consumir productos de origen agrícola que contienen pesticidas y no fueron correctamente lavados. De todas maneras, existe una constante exposición a estos mutágenos que tienen la capacidad de interactuar y alterar al ADN, lo que conlleva errores durante la replicación, causando cambios genéticos en las células.

De estos químicos, los pesticidas representan un riesgo importante para la salud debido a su uso tan extendido en todo el mundo, según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (2010), un plaguicida es cualquier sustancia destinada a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga que interfiere de cualquier forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de productos agrícolas. Otro factor por el que este es un problema creciente en la salud es por el uso inadecuado de los plaguicidas, de acuerdo con Gómez et al. (2013) este mal uso, junto con la falta de equipos de protección, tiene como resultado impactos graves como la contaminación ambiental y riesgos para la salud, de forma más grave en países en desarrollo. Su uso indiscriminado se explica porque permite a los agricultores ahorrar mucho previniendo la pérdida de sus cosechas por plagas. Existen diferentes clasificaciones para este tipo de compuestos, dependiendo de factores como su campo de acción, su constitución química o su toxicidad. Dependiendo del tipo de microorganismo que se pretende eliminar se clasifican en:

4.2.1 **Insecticidas**

Buscan controlar a especies de insectos, los principales usados son los neonicotinoides que actúan sobre el sistema nervioso central de estos insectos (Ihara, 2018). También son usados otros compuestos con un modo de acción similar como los organofosforados (ésteres del ácido fosfórico y alcoholes que suelen ser liposolubles) y carbamatos. Recientemente se han desarrollado nuevos compuestos llamados piretroides.

4.2.2 **Herbicidas**

Las sulfonilureas son herbicidas de amplio espectro que eliminan las malas hierbas o las plagas de las plantas al inhibir la enzima acetolactato sintasa, además de interferir con la biosíntesis de los aminoácidos valina, isoleucina y leucina.

4.2.3 **Acaricidas**

Eliminan a miembros de la subclase de arácnidos Acari, aquí se incluye a ácaros y garrapatas.

4.2.4 Fungicidas

Compuestos que eliminan hongos parásitos o sus esporas. Estos suelen tener comúnmente como ingrediente al azufre (Hogan y Novdin, 2011).

4.2.5 Rodenticidas

Productos químicos usados con el fin de matar a plagas de roedores, son conocidos de manera común como “veneno para ratas”. Suelen ser muy tóxicos para los humanos si se ingieren. Existen diversas clases, siendo estas: Anticoagulantes, fosfuros metálicos, colecalciferol, entre otros. (Williams, 2013)

4.3 Equipo de protección personal para la manipulación de pesticidas

El equipo de protección personal (EPP) durante la manipulación de pesticidas es fundamental para proteger al usuario del contacto directo con los pesticidas o con residuos de este. Según Fishel (2012), se debería evitar el uso de ropa normal y en su lugar preferir el uso de overoles, trajes resistentes a productos químicos y delantales. Estos con el fin de cubrir grandes áreas del cuerpo y evitar que los productos químicos queden sobre la ropa. Además, se recomienda el uso de guantes, con el fin de proteger a las manos, que son las partes más expuestas al manipular pesticidas, el material de los guantes depende del tipo de compuesto; también se requiere el uso de calzado resistente, que puede cubrirse con cubre botas; protectores para los ojos y para las vías respiratorias. Además, se debe seguir un procedimiento adecuado para lavar el EPP que está contaminado.

4.4 Efectos de los plaguicidas sobre la salud

Existen alrededor de 1000 principios activos que se usan como plaguicidas químicos, a partir de los cuales se pueden producir 30000 formulados, a estos se asocian excipientes y diluyentes que pueden llegar a ser más nocivos que el propio principio activo, (del Puerto, 2014). En 1978, la OMS estableció una clasificación para los plaguicidas que se basa en la peligrosidad y grado de toxicidad. En Ecuador, es el Instituto Ecuatoriano de Normalización quien se encarga a través de la Norma Técnica Ecuatoriana NTE 1 898:1996 de la clasificación toxicológica basada en la DL50 en 4 categorías (INEN, 1996):

- IV: Plaguicidas que probablemente no representan riesgos en condiciones normales de uso.
- III: Plaguicidas Ligeramente Peligrosos
- II: Moderadamente Peligrosos
- Ib: Altamente Peligrosos
- Ia: Extremadamente Peligrosos

Las personas entran en contacto con los plaguicidas por diferentes vías, estas pueden ser: a través de inhalación, ingestión o a través del contacto con la piel. La toxicidad varía de acuerdo a la vía de exposición, el tiempo de exposición y de otras variables como el grupo etario, uso de barreras de protección, etc. Además, la exposición puede ser directa, como sucede a los trabajadores que fabrican y envasan los plaguicidas, además de los agricultores que los aplican; o una exposición indirecta como es en el caso de consumidores de los productos agrícolas y otras personas expuestas a formas de contaminación como agua o aire contaminados. Según del Puerto et al. (2014), la toxicidad que representan los plaguicidas puede expresarse de cuatro formas:

- **Toxicidad Oral Aguda:** “ingestión única de un plaguicida” que causa efectos tóxicos en la persona.
- **Toxicidad dérmica:** Se produce por la absorción al contacto de un plaguicida por la piel, las dosis letales son mayores a las orales.
- **Toxicidad por inhalación:** causada por respirar un aire contaminado por el plaguicida, como es el caso de fumigantes.
- **Toxicidad crónica:** se refiere a la exposición a lo largo del tiempo dosis variadas del plaguicida, las alteraciones más importantes a considerar son: problemas en la reproducción, enfermedades oncológicas, afecciones al sistema neurológico, efectos inmunológicos, y muerte.
- Existen otras formas de exposición como la ocular, ya que existen plaguicidas que pueden generar graves daños en este tejido.

Diversos estudios de los últimos años han correlacionado la exposición a plaguicidas a diversas patologías.

4.4.1 Cáncer

Diferentes estudios coinciden en que existe relación entre la exposición a ciertos plaguicidas y la mayor probabilidad de desarrollar diversos tipos de cáncer: la exposición a clorpirifos (CPF) aumenta el riesgo a padecer cáncer de mama (Ventura et al, 2015), Arrebola et al. (2015) indica que el contacto con bifenilos policlorados y organoclorados sugiere un mayor riesgo de sufrir de cáncer de mama, ovarios y tiroides.

4.4.2 Asma y otras enfermedades del tracto respiratorio

Los organofosforados han demostrado ser causantes de la exacerbación de enfermedades respiratorias y ataques asmáticos, además de un aumento de enfermedades infecciosas. (Karam, et al, 2004).

4.4.3 Parkinson

Diversos estudios sugieren que la exposición a plaguicidas como rotenona puede aumentar la muerte neuronal y aumentar el riesgo de padecer Parkinson. (Kovacs, 2016)

4.4.4 Diabetes

Existe una relación entre la exposición a organoclorados como Dicloro difenil tricloroetano (DDT) y el riesgo de padecer diabetes tipo 2, según Arrebola (2013), este riesgo llega a ser 4 veces mayor en comparación a personas no expuestas.

4.4.5 Efectos neuropsicológicos y cognitivos

González (2019) indica que existe asociación entre la exposición de organofosforados y efectos neuropsicológicos y cognitivos. Se presentaron dificultades en las habilidades ejecutivas, velocidad psicomotora, función verbal, de memoria, de atención, entre otras.

4.5 Daño genotóxico

La genotoxicidad es la propiedad de algunos agentes químicos de dañar la información genética dentro de una célula provocando mutaciones. Los cambios pueden afectar tanto a las células somáticas del organismo como a las células germinales para transmitir las a las generaciones futuras. Las células normalmente previenen la expresión de la mutación genotóxica mediante la reparación del ADN o por medio de la apoptosis; sin embargo, es

posible que el daño no siempre se repare, lo que lleva a la mutagénesis. Si estas alteraciones se producen en genes involucrados en el crecimiento y diferenciación celular (proto-oncogenes o genes supresores de tumores), pueden llevar a desarrollar cáncer, contribuir al envejecimiento prematuro, ocasionar enfermedades autoinmunes, vasculares o degenerativas. Si ocurren en la línea germinal, pueden originar problemas de infertilidad, así como su transmisión a la descendencia aumentando las enfermedades genéticas. (Azcarroz et al, 2005).

Existen diversos ensayos y técnicas que buscan evaluar la capacidad que los mutágenos tienen de inducir cambios génicos, cromosómicos y genómicos. De acuerdo con DeMarini (1998), Los ensayos que miden la mutación cromosómica buscan detectar rupturas y reordenaciones cromosómicas en las que intervienen uno o varios cromosomas, mientras que los que miden la mutación genómica son aquellos que detectan alteraciones en el número de cromosomas, es decir, aneuploidías.

Uno de los ensayos citogenéticos más usados para detectar genotoxicidad es la observación de dos fenómenos: las aberraciones nucleares y los micronúcleos. Las aberraciones cromosómicas se consideran una advertencia precoz para el desarrollo de cáncer, ya que diversos estudios han concluido que el aumento en su frecuencia de aparición se correlaciona con un riesgo mayor de carcinogénesis, debido a que estas aberraciones se deben a daño directo al ADN o a la replicación a partir de ADN dañado. (Vodenkova et al, 2015). Entre las principales aberraciones nucleares se consideran a las células binucleadas, núcleos con protuberancias, núcleos picnóticos, cromatina condensada, cariorexis (desintegración nuclear) y cariolisis (disolución nuclear). (Castro et al. 2004)

Las aberraciones nucleares pueden llegar a dificultar el conteo de los micronúcleos ya que pueden dificultar el reconocimiento de micronúcleos verdaderos. El conteo de células con aberraciones requiere de mayor formación y experiencia. Mientras que la detección de micronúcleos resulta más sencilla y requiere de poca formación.

Según Ruiz et al, (2013), el análisis de micronúcleos estudia estos cuerpos que son fragmentos o cromosomas enteros que se quedan fuera del núcleo tras la mitosis; mediante su estudio se suele evaluar el efecto que tienen los genotóxicos. Esta prueba es comúnmente usada y es una opción eficaz, sencilla y económica para detectar pérdidas en el material genético.

4.6 Análisis de micronúcleos

El daño genotóxico puede evaluarse por diversos métodos, el análisis de micronúcleos es uno de estos, y actualmente es usado comúnmente para evaluar la seguridad química frente a la exposición a diversos productos químicos, como fármacos, agroquímicos, aditivos alimentarios. Históricamente, los micronúcleos fueron reconocidos a fines del siglo XIX cuando Howell y Jolly encontraron pequeñas inclusiones en la sangre extraída de gatos y ratas, estos cuerpos pasarían a conocerse más tarde como micronúcleos. Tras ello Evans et al, (1959) concluye que la radiación gamma inducía la aparición de micronúcleos. Esta técnica ha ido desarrollándose por diversos años, y su estandarización por diversos organismos ha sido necesaria para considerarse una técnica más confiable.

- El ensayo de micronúcleos mediante bloqueo de citocinesis (CBMN), es el método mejor validado para monitorear la exposición reciente de individuos a agentes genotóxicos químicos y físicos debido a su capacidad para detectar alteraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas en linfocitos periféricos humanos.
- La técnica que evalúa micronúcleos en la mucosa bucal resulta un método menos invasivo, más rápido y económico de esta técnica, ya que no requiere de cultivos celulares y cualquier tinción nucleofílica permite la observación. Utiliza células del epitelio bucal pues la boca representa un sitio de contacto con los mutágenos inhalados o ingeridos, por lo que los micronúcleos constituyen un biomarcador de efecto debido a que estos se forman durante la transición de metafase – anafase en mitosis y pueden ser cromosomas completos rezagados debido a un daño al huso mitótico o fragmentos de cromosomas sin centrómero que se producen por rotura del cromosoma o por aneuploidía. (Torres y Ramos, 2013).

Bolognesi et al, (2015) a través de un metanálisis que recopiló información de 42 estudios (53% relacionados con el cáncer de boca, cabeza, cuello y enfermedades orales premalignas), concluyeron que existe utilidad potencial del ensayo de micronúcleos bucales en la preselección y seguimiento de pacientes con riesgo de cáncer oral y de cabeza y cuello y predicción de otras formas de cáncer.

La utilización de la prueba de MN ha incrementado en los últimos años, además de su relativa sencillez, obtención de muestra mínimamente invasiva y bajo costo, a esto se suma la

evidencia que relaciona la frecuencia de aparición de micronúcleos con exposición a agentes genotóxicos, estilos de vida, factores genéticos, cáncer y enfermedades crónicas. Ferré (2018).

5. Metodología

5.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura.

5.2 Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo del presente estudio se consideraron las pautas del sistema Cochrane (Frandsen et al. 2020). Los criterios de elegibilidad fueron realizados usando el formato PICO (**P.** Population, **I.** Intervention, **C.** Comparison, **O.** Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada, quedando de la siguiente manera:

Población: Personas adultas expuestas a agroquímicos

Intervención: Ensayo de micronúcleos para evaluar si la exposición a agroquímicos produce daño genotóxico.

Comparación: Frecuencia de aparición de micronúcleos frente a personas no expuestas a mutágenos

Resultados: Determinar si el ensayo de micronúcleos ayuda a evaluar el daño genotóxico en esta población.

5.3 Criterios de inclusión

- Artículos publicados desde enero 2018 hasta mayo de 2023
- Estudios de casos y controles, transversales, revisiones sistemáticas, metanálisis
- Publicaciones que hayan sido registradas en inglés y español
- Publicaciones orientadas a ensayo de micronúcleos en personas expuestas a plaguicidas.
- Estudios que contengan información para alcanzar los objetivos establecidos
- Artículos con texto completo
- Artículos de libre acceso

5.4 Criterios de exclusión

- Estudios que sean considerados como literatura gris
- Estudios pediátricos
- Estudios publicados fuera del periodo previsto

- Artículos publicados en otros idiomas
- Estudios que no guarden relación con el tema de investigación.

5.5 Fuentes de información

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: Pubmed, Lilacs y Redalyc. La búsqueda se ejecutó a partir del año 2018. No se realizó el cribado de literatura gris para esta revisión.

5.6 Estrategia de búsqueda y selección del estudio

Para la identificación y búsqueda de las publicaciones se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (Selçuk, A. 2019).

Para la búsqueda de la información se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) "micronucleus", "pesticides", "Genotoxicity", "DNA damage", "prevalence" y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) "pruebas de micronúcleos", "daño del ADN". "plaguicidas", "agroquímicos"; estos serán asociados a través de los operadores booleanos AND/OR/NOT. Con los términos:

- (micronucleus) AND (pesticides) AND (genotoxicity) NOT (animals)
- (micronucleus) AND (pesticides) AND (DNA damage) NOT (animals)
- (micronucleus) AND (prevalence) AND (pesticides) NOT (animals)
- (Micronucleus test) AND (Genotoxicity) AND (DNA damage) AND (Chromosome Aberrations) NOT (animals)
- (Micronucleus test) AND (biological monitoring) AND (DNA damage) NOT (animals)
- (micronucleus) AND (chronic disease)

Para esta revisión, fueron seleccionados textos en español e inglés, publicados en los últimos 5 años.

Como se indica en la Figura 1, se obtuvo un total de 2671 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 1084, Lilacs= 989, Redalyc=598). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence para la eliminación de duplicados y Rayyan para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado (Kellermeyer et al. 2018), además de realizar las demás etapas de cribado. Después de eliminar los duplicados, se determinaron 1754 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 769 artículos relevantes

que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 347 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Tras examinar los artículos completos, 329 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los publicaciones restantes (n = 18) fueron seleccionados para esta revisión (Figura 1).

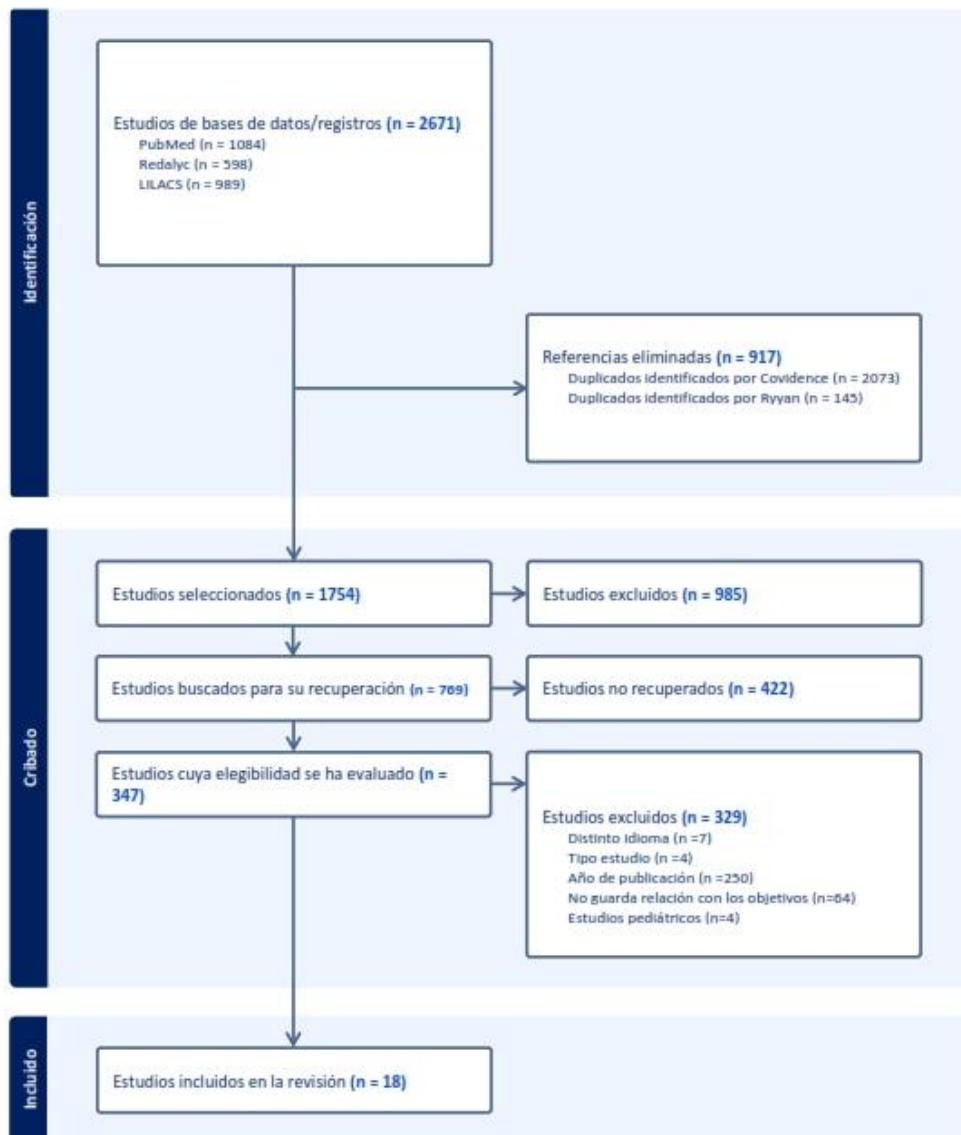


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo Prisma.

5.7 Proceso de recopilación y extracción de datos

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante, elaborando una tabla de extracción de datos (Anexo 1), en donde se registraron las características principales de cada artículo, como: título, autor, año, población, objetivos, resultados, tipo de estudio, DOI y link de acceso. Esto para ordenar la información recopilada de cada artículo y poder dar cumplimiento a los objetivos planteados.

Tras el cribado se seleccionaron dieciocho artículos para su revisión (Figura 1). De estos, dos estudios son de África, nueve de Latinoamérica, dos de Europa, uno de Asia y dos de Norteamérica; quince de los artículos incluidos fueron estudios transversales, 2 revisiones sistemáticas y 1 metanálisis; dieciséis de los dieciocho artículos fueron publicados en inglés y dos en español. En el año 2018 existen alrededor de un 33,3% de publicaciones, en el 2019 un 16,6%, en el 2020 un 16,6%, en el 2021 un 16,6% y en el 2022 un 5,5%.

5.8 Lista de datos

Para dar respuesta a los objetivos planteados en la presente investigación se recopilaron las siguientes variables de cada uno de los estudios fueron: Número de estudio, autor, número de individuos expuestos y controles, resultado de correlación entre biomarcadores y exposición y conclusiones.

5.9 Evaluación de la calidad

5.9.1 Riesgo de sesgo entre artículos

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando herramientas específicas dependiendo del tipo de estudio escogido. Se usó la herramienta JBI para evaluar la calidad de los estudios seleccionados para la revisión. (George, P et al. 2014) Esta herramienta evalúa el riesgo de sesgo como bajo, alto o moderado. Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios incluidos en este análisis. En total, se evaluaron 18 estudios para determinar su calidad metodológica. De estos, 16 estudios fueron calificados como con riesgo de sesgo bajo y 2 con riesgo de sesgo moderado, lo que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados. No se identificaron estudios con riesgo de sesgo alto, lo que garantiza la integridad y validez de los hallazgos obtenidos en esta revisión (Anexo 2).

5.9.2 Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

El riesgo de sesgo de la presente revisión se evaluó siguiendo la declaración PRISMA (Willis, B, & Quigley, M. 2011). Su cumplimiento pudo medirse a través de una lista de verificación que asigna un valor al riesgo de sesgo en bajo, moderado o alto.

La presente revisión sistemática fue rigurosamente evaluada en cuanto a su calidad y la presencia de sesgos (Anexo 3). En general, se observó un bajo sesgo en la realización de esta revisión, lo cual indica que se siguieron de manera adecuada las pautas establecidas en la

declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Estas directrices son reconocidas internacionalmente y se consideran estándares de excelencia en la ejecución de revisiones sistemáticas. La correcta aplicación de estas pautas asegura la transparencia, reproducibilidad y objetividad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, la realización de esta revisión sistemática se llevó a cabo de manera adecuada y confiable, garantizando la validez y robustez de los hallazgos presentados.

5.10 Síntesis de resultados

Los resultados de la revisión sistemática se muestran en tablas organizadas según las variables que fueron identificadas durante el estudio. Se examinan los factores que muestran una mayor correlación con la prueba de micronúcleos en relación con la exposición a pesticidas.

5.11 Difusión de resultados

Se pretende difundir los resultados obtenidos mediante la publicación en revistas científicas, luego de la sustentación ante el tribunal designado para la obtención del título de Licenciado/a en Laboratorio Clínico.

6. Resultados

A continuación, se muestran los resultados obtenidos después de analizar los artículos incluidos en esta revisión sistemática. Los descubrimientos se han organizado y explicado en función de los objetivos establecidos en este estudio, con el propósito de brindar una visión clara y completa de las conclusiones alcanzadas.

En relación con la frecuencia de micronúcleos, se encontró que los siete estudios recopilados para dar cumplimiento a este objetivo, que fueron publicados por Ortega-Martínez et al. (2019), Ferré et al. (2018), Sánchez-Alarcón et al. (2021), Hutter et al. (2020), Benedetti et al. (2018), Barrón et al. (2019), y Hutter et al. (2018), obtuvieron resultados significativos que destacan una diferencia en la frecuencia de aparición de micronúcleos entre la población expuesta a pesticidas y los individuos no expuestos. Esta disparidad sugiere que la exposición a mutágenos juega un papel importante en el aumento de micronúcleos.

Además de esto, diversos estudios muestran una correlación positiva entre los resultados obtenidos mediante el análisis de micronúcleos y otros biomarcadores de daño citogenético. Los ensayos de micronúcleos, cuando se combinaron con análisis de intercambio de cromátidas hermanas, ensayo cometa y recuento de anomalías o aberraciones nucleares, arrojaron resultados similares, fortaleciendo la validez de los hallazgos. También se encontró correlación con análisis hematológicos, bioquímicos y toxicológicos, lo que aporta una mayor confiabilidad a los resultados obtenidos.

Es importante destacar que, aunque la mayoría de los estudios muestran una relación estadísticamente significativa entre la exposición a pesticidas y los biomarcadores (ensayo cometa y micronúcleos), también se han recopilado estudios en los que no se demostró una significancia estadística en esta asociación. La Tabla 1 muestra los resultados que aportan información importante para dar cumplimiento al primer objetivo.

Tabla 1. Resultados que brindan información sobre la frecuencia de micronúcleos en poblaciones expuestas a pesticidas

<i>N.º</i>	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
1	Ortega-Martínez et al.	40/40	MR 4.4 ($p \leq 0.01$) en GE frente a GR	<ul style="list-style-type: none"> • Quienes laboran en invernaderos mostraron una mayor frecuencia de células con anomalías nucleares, causado por el efecto citotóxico tras la exposición a plaguicidas. • Los individuos que laboran en invernaderos de baja complejidad evidenciaban frecuencias superiores debido a una exposición mayor • El grupo expuesto presentó una frecuencia significativamente mayor de micronúcleos y otras aberraciones nucleares (AN).
2	Ferré et al.	20/20	9.28 ± 2.08 células micronucleadas/1000 células analizadas ($p \leq 0.01$)	
		30/30	Positiva $p < 0.001$	
		21/16	Positiva $p < 0.01$	
		28/44	Negativa $p > 0.05$	
		70/70	Positiva $p < 0.001$	
		125/125	Positiva $p < 0.001$	
3	Sánchez-Alarcón et al.	32/30	Positiva	<ul style="list-style-type: none"> • Las personas expuestas a pesticidas presentaron una mayor frecuencia de micronúcleos y otras aberraciones nucleares. • Algunos estudios encontraron que el aumento está directamente relacionado con el tiempo de exposición mientras que otros concluyen que no existe relación entre este parámetro y la frecuencia de MN
		111/60	Positiva $p < 0.001$	
		71/73	Positiva $p < 0.0001$	
		27/26	Positiva $p < 0.001$	
		30/30	Positiva $p < 0.05$	
		30/30	Positiva $p < 0.05$	
		40/40	Positiva $p < 0.05$	
		63/24	Positiva $p < 0.001$	
4	Hutter et al.	34/31	Positiva $p < 0.001$	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las anomalías, excepto la picnosis, fueron significativamente más altas en los trabajadores agrícolas convencionales que utilizan pesticidas frente a los no expuestos. • El uso de pesticidas está relacionado con un perfil toxicológico que resulta en daño al ADN y efectos citotóxicos • El ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis mostró un aumento significativo de micronúcleos, brotes nucleares y células binucleadas, cariorréticas, picnóticas y cariolíticas en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto
5	Benedetti et al.	137/83	Positiva $p = 0.0157$	

N.º	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
6	Barrón et al.	297 total	Positiva (P <0.05).	<ul style="list-style-type: none"> • Los individuos de las comunidades 1 y 3 tenían niveles más altos de roturas de cadenas de ADN y frecuencias de MN en linfocitos sanguíneos en comparación con la comunidad 2. • Se evidenciaron niveles más altos de roturas de cadenas de ADN entre los participantes de mayor edad (>42 años) y mayor frecuencia de MN entre mujeres.
7	Hutter et al.	38/33	Positiva (P <0.05).	<ul style="list-style-type: none"> • Los trabajadores expuestos a pesticidas tenían significativamente más anomalías celulares para todos los criterios de valoración estudiados. • Existe relación significativa entre la exposición a pesticidas y la frecuencia de aparición de células micronucleadas, y con aberraciones nucleares, además de un mayor número total de micronúcleos. • El ensayo de micronúcleos en células bucales exfoliadas resultó ser un método óptimo para evaluar los posibles efectos genotóxicos y citotóxicos. • Solo entre el 4% y el 5% de los encuestados informaron usar equipo de protección personal.

La Tabla 2 recopila 10 artículos que han investigado el ensayo de micronúcleos como un biomarcador en diversas situaciones de daño citogenético. Estos estudios, que fueron llevados a cabo por Ellwanger et al. (2023), Palmitelli et al. (2019), Quintero et al. (2018), Gajski et al. (2022), Galeano-Páez et al. (2022), Rafferty et al. (2021), Reimann et al. (2020), Mohammed et al. (2020), Dash et al. (2018), Salem et al. (2018), y Fenech et al. (2021), han analizado la asociación entre diferentes patologías y exposición a tóxicos con el daño citogenético, utilizando el ensayo de micronúcleos como herramienta de evaluación, así como su relación con la exposición a diferentes tóxicos.

Entre los temas abordados en los estudios mencionados se encuentran la relación del ensayo de micronúcleos con el VIH, leucemia linfocítica crónica, diabetes mellitus, trisomía 21, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades cancerosas. Además, se ha examinado cómo este ensayo puede ser valioso para evaluar el daño genético provocado por la exposición a tóxicos como el tabaco y el benceno.

La amplia mayoría de los estudios incluidos en esta revisión (Tabla 2), ha determinado que existe una relación significativa entre diversas patologías asociadas a daño citogenético y una mayor frecuencia de micronúcleos en las células de las personas que padecen estas condiciones. Estos hallazgos sugieren que el ensayo de micronúcleos puede ser un indicador útil para identificar y evaluar el daño genético en diferentes contextos médicos y ambientales.

Tabla 2. Resultados que brindan información sobre la frecuencia de micronúcleos en situaciones de daño citogenético.

N.º	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
8	Ellwanger et al.	7 estudios	Frecuencia significativamente mayor	<ul style="list-style-type: none"> • En todos los estudios se observó una frecuencia mayor de células con micronúcleos • La frecuencia fue hasta 10 veces mayor frente a controles no infectados. • La coinfección con VHC y la carga de VIH-RNA son factores de riesgo para un aumento en la frecuencia de MN.
9	Palmitelli et al.	72/21	Positiva (p=0.0001)	<ul style="list-style-type: none"> • La inestabilidad cromosómica (CIN) se asocia con mal pronóstico y respuesta al tratamiento en diversas malignidades, incluyendo leucemias linfoides. • Se evidenció mayor CIN en pacientes con LLC mediante la medición de frecuencias de aberraciones cromosómicas (CA) y micronúcleos (MN) y se correlacionaron los resultados con factores pronósticos de la enfermedad. • Los resultados mostraron un aumento significativo en las frecuencias de CA y MN en pacientes con LLC en comparación con los controles
10	Quintero et al.	10 DM1, 40 DM2, 40 control	Positiva tanto en DM1 como en DM2 p < 0.001	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), la hiperglucemia se ha asociado con un mayor riesgo de daño al ADN debido a la disminución del sistema de reparación del ADN y la acumulación de estrés oxidativo. • Se observaron frecuencias más altas de anormalidades nucleares en las células de casi todos los pacientes con DM1 y DM2 en comparación con los controles. • Se correlacionó positivamente la duración de la diabetes en pacientes con DM2 y el daño al ADN. • Se especula que la duración de la enfermedad y la hiperglucemia se correlacionan con el daño genético. • No se encontraron diferencias significativas en las anormalidades nucleares entre los grupos de pacientes con DM1 y DM2

N.º	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
11	Gajski et al.	130 participantes en total	Frecuencia media $5,12 \pm 2,82$ No se halló correlación estadísticamente significativa.	<ul style="list-style-type: none"> • No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los parámetros del ensayo de micronúcleos mediante bloqueo de citocinesis y los niveles de contaminación del aire. No se usó un grupo control. • Las frecuencias dentro de los parámetros del ensayo de micronúcleos fueron similares entre las poblaciones de la zona de influencia de la explotación de petróleo y las poblaciones fuera de esta zona. • Se observó una tendencia no significativa hacia un aumento entre las personas de la zona de influencia en la mayoría de los parámetros de daño al ADN.
12	Galeano-Páez et al.	40/58	Negativa ($P > 0,05$)	<ul style="list-style-type: none"> • Se identificó que los niveles de hidroxipireno constituyen un factor de riesgo para un aumento en la frecuencia de micronúcleos en comparación con las poblaciones fuera de la zona de influencia. • Los resultados sugieren que la inestabilidad genética y sus posibles efectos en las poblaciones de Hitnü de la zona de influencia y fuera de esta zona podrían ser modulados por la combinación de múltiples factores.
13	Rafferty et al.	69 personas para estudio transversal y 18 para un estudio longitudinal (2-6 años)	Positivo ($p < 0,05$)	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia significativamente mayor de micronúcleos en células trisómicas en comparación con las células disómicas • Las células binucleadas hijas también mostraron niveles significativamente más altos de patrones anormales en las células trisómicas en comparación con las células disómicas. • Aumento asociado con la trisomía 21 en la inestabilidad cromosómica relacionado con la edad.

N.º	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
14	Reimann et al.	96/329	Negativa entre pacientes y controles. Positiva estratificando de acuerdo a la puntuación de MMSE	<ul style="list-style-type: none"> • Ambos grupos presentaron frecuencias similares en la mayoría de los parámetros, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, • Existieron diferencias entre pacientes dependiendo de la puntuación de MMSE (Mini-Mental State Examination), hallando mayor número de micronúcleos totales y células micronucleadas en aquellos con puntuación de MMSE menor a 27. • Hay algunas diferencias entre el grupo de referencia y el grupo de pacientes en ciertos parámetros celulares. Las diferencias son más evidentes al estratificar por puntuaciones MMSE
15	Mohammed et al.	78/70	Positiva (P < 0.05)	<ul style="list-style-type: none"> • El rango promedio del puntaje de micronúcleos fue significativamente mayor en los fumadores que en los no fumadores. • El número de paquetes-año como la duración del hábito de fumar de los fumadores pudieron predecir significativamente el puntaje de micronúcleos. • Los resultados indican una asociación entre la frecuencia de micronúcleos y el consumo de cigarrillos, lo que sugiere que esta prueba puede ser un biomarcador útil para la detección temprana y el cribado del efecto genotóxico del consumo de cigarrillos como medida preventiva primaria para diversos cánceres inducidos por el tabaquismo.

N.º	Autor/es	Nro. de expuestos/ controles	Resultado de correlación entre biomarcadores y exposición	Conclusiones
16	Dash et al.	200: 3 grupos de 50 personas expuestas a diferentes formas de tabaco y 50 de grupo control	Positiva (p < 0.001)	<ul style="list-style-type: none"> • El número promedio de conteo de micronúcleos fue de 18.28 ± 10.0 en el grupo de usuarios de tabaco sin humo, 11.38 ± 6.3 en el grupo de sujetos con antecedentes de consumo de tabaco fumado, y 22.44 ± 9.8 en el grupo de sujetos con antecedentes de uso tanto de tabaco sin humo como de tabaco fumado), y 4.86 ± 2.4 en el grupo de control. • La diferencia se encontró altamente significativa. • El número promedio de micronúcleos encontrado fue mayor en los sujetos con antecedentes de uso tanto de tabaco sin humo como de tabaco fumado, seguido por los masticadores de tabaco sin humo y los fumadores de tabaco.
17	Salem et al.	62/62	Positiva (p = 0.001)	<ul style="list-style-type: none"> • La población expuesta no utilizaba ninguna de medida de protección. • Los trabajadores de las estaciones de servicio tenían valores medios significativamente más altos de densidad óptica de fragmentación del ADN que los controles • En cuanto a la frecuencia de micronúcleos, los trabajadores de las estaciones de servicio tenían un porcentaje medio significativamente más alto de micronúcleos que los controles (2.18 ± 1.33 y 0.45 ± 0.06; respectivamente).
18	Fenech et al.	14 revisiones sistemáticas y metanálisis		<ul style="list-style-type: none"> • En todas las enfermedades examinadas, los valores de Mean Ratio para micronúcleos en linfocitos y células exfoliadas (bucales, cervicales, células uroteliales) superan 1,0 con la excepción del cáncer de próstata. • El valor medio de Mean Ratio para MN en células exfoliadas es significativamente mayor que en linfocitos en casos de cáncer en relación con los controles. • Existe asociación incremental con el envejecimiento cronológico y con síndromes de envejecimiento acelerado.

7. Discusión

La revisión sistemática encontró una relación significativa entre la exposición a pesticidas y una mayor frecuencia de aparición de micronúcleos, los resultados que muestran una relación entre el daño genotóxico y un mayor riesgo de diversas patologías se encuentran respaldados entre los estudios recopilados para dar cumplimiento al segundo objetivo, que obtuvieron resultados similares.

En los estudios recopilados existe evidencia suficiente para concluir que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las poblaciones expuestas a pesticidas y no expuestas en términos de la frecuencia de micronúcleos. Esta diferencia sugiere que la exposición a mutágenos juega un papel importante en el aumento de la frecuencia de micronúcleos.

En cuanto a la frecuencia media de micronúcleos encontrada en cada uno de los estudios que compararon poblaciones expuestas a daño citogenético con grupos de control, se observaron diferencias significativas en todos ellos. Algunos estudios, como los realizados por Ortega-Martínez et al. (2019), Hutter et al. (2020) y Fenech et al. (2021), presentaron valores cercanos a las medias generales en ambas poblaciones ($5,15 \pm 1,02$ en la población expuesta frente a $1,95 \pm 0,41$ en la no expuesta). Sin embargo, se encontraron estudios con frecuencias que diferían considerablemente de la media, como el estudio llevado a cabo en 2018 por Dash et al., donde la frecuencia media en la población expuesta fue de 17,36, frente a una frecuencia de 4,86 en el grupo de control. Estos cambios podrían deberse a diferentes metodologías de evaluación o criterios de evaluación del examinador, diferencia en las características de las poblaciones de estudio, el tamaño de la muestra, la exposición a otros factores, entre otras causas. A pesar de estas variaciones, la comparación entre los resultados en ambas poblaciones dentro de cada estudio mostró una proporción similar a la de los demás estudios y resultó en una significancia estadística en cuanto a la diferencia de frecuencias. De manera similar, otros estudios como los llevados a cabo por Rafferty et al. (2021), Quintero et al. (2018) y Palmitelli et al. (2019) obtuvieron frecuencias menores a la media, pero también mantuvieron la diferencia entre las poblaciones de estudio.

Los resultados sugieren consistentemente que la exposición a pesticidas y daño citogenético está asociada con un aumento significativo en la frecuencia de micronúcleos, aunque los valores exactos pueden variar según el estudio y la metodología utilizada. Estos

hallazgos respaldan la importancia de abordar los riesgos potenciales de la exposición a estos agentes y la necesidad de seguir investigando en este campo.

Con respecto a la validación en conjunto con otros biomarcadores de daño citogenético, Sánchez-Alarcón et al. (2021) realizaron una revisión sistemática que mostró una correlación positiva entre los resultados obtenidos mediante el análisis de micronúcleos y otros biomarcadores de daño citogenético. Los resultados similares se obtuvieron al realizar ensayos de micronúcleos junto con el análisis de intercambio de cromátidas hermanas, el ensayo cometa y el recuento de anomalías o aberraciones nucleares. Ortega-Martínez et al. (2019) obtuvo resultados que concuerdan con lo antes establecido, además de relacionar el tiempo y nivel de exposición con el daño genotóxico, de igual forma, Ferré et al. (2018), Hutter et al. (2020), Benedetti et al. (2018) y Barrón et al. (2018) obtuvieron resultados similares determinando esta asociación.

Es importante mencionar que también se encontraron estudios en los que no se demostró una significancia estadística entre la exposición a pesticidas y los biomarcadores (ensayo cometa y micronúcleos). Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo con un número menor de individuos y, sobre todo, un menor número de controles.

Por otro lado, Barrón et al. (2019) encontró una correlación entre el daño citogenético y el aumento en la frecuencia de micronúcleos, así como la fragmentación del ADN evidenciada a través del ensayo cometa. Finalmente, Benedetti et al. (2018) también relacionó el ensayo de micronúcleos con el ensayo cometa estándar y modificado. Esta actividad permitió identificar y cuantificar el daño oxidativo en el ADN. Los resultados obtenidos se compararon con el ensayo de micronúcleos en células bucales, metilación global, parámetros hematológicos, análisis bioquímicos y análisis de elementos inorgánicos mediante espectrometría de emisión de rayos X inducida por partículas.

En una revisión realizada por Ellwanger et al. (2023), se encontró que la infección con VIH está relacionada con un aumento en la frecuencia de micronúcleos. Por su parte, Palmitelli et al. (2019) investigó el daño en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Otros estudios realizados por Quintero et al. (2018), Rafferty et al. (2022), Reiman et al. (2020) y Fenech et al. (2021) evaluaron la relación del ensayo de micronúcleos frente a otras patologías, tales como diabetes mellitus, trisomía 21, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades cancerosas.

Además, se analizaron estudios que evaluaban la exposición a otros tóxicos, como el tabaco (Dash et al., 2018) y (Mohammed et al., 2020), y el benceno (Salem et al., 2018).

Los estudios fortalecen los hallazgos y subrayan la importancia de abordar adecuadamente la exposición a pesticidas para proteger la salud pública. Es esencial continuar investigando en esta área para comprender mejor los riesgos y aplicar herramientas que permitan la evaluación preventiva que minimice el impacto negativo de la exposición a plaguicidas en la salud humana. Además, se resalta la utilidad del ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño citogenético en poblaciones expuestas. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para la salud pública y enfatizan la necesidad de adoptar regulaciones adecuadas y medidas preventivas para proteger tanto a los trabajadores agrícolas como a la población en general de los posibles efectos negativos de la exposición a pesticidas.

Limitaciones

La revisión sistemática se enfrentó a ciertas limitaciones, siendo una de las más prominentes el hecho de que una gran cantidad de las publicaciones relevantes requerían suscripción y pago previo para poder acceder a ellas, por lo que se optó por investigar trabajos en otras bases de datos trascendentales, como PubMed y Scielo; otra limitante encontrada fue que varios de los trabajos con la información requerida para el tema de estudio fueron realizados utilizando únicamente la población de estudio o diversas poblaciones de estudio sin utilizar controles no expuestos, esto debido a que tomaban al ensayo de micronúcleos como una prueba completamente validada para medir el daño genotóxico. En última instancia, resultó complicado comparar los predictores extraídos de los estudios debido a la diversidad de enfoques en términos de estrategias de muestreo, métodos de recopilación de datos y diseños de investigación utilizados en los distintos artículos. No obstante, a pesar de estos desafíos, la información reunida durante esta revisión sistemática ha proporcionado valiosos aportes que han contribuido a nuestra comprensión de la validez de este biomarcador y las ventajas asociadas a su utilización.

8. Conclusiones

Con base en la revisión y análisis del tema, se puede concluir que existe una clara relación entre la exposición a plaguicidas y una mayor frecuencia de aparición de micronúcleos. Los estudios realizados han demostrado consistentemente que individuos expuestos a estos agentes químicos muestran un incremento significativo en la frecuencia de micronúcleos en comparación con poblaciones no expuestas. Este hallazgo sugiere que el ensayo de micronúcleos es un biomarcador sensible y confiable para evaluar el daño citogenético inducido por los plaguicidas.

Además, se ha establecido que la presencia de micronúcleos está fuertemente asociada con daño citogenético en células, lo que indica que este biomarcador es un indicador valioso para detectar alteraciones en el material genético. Por lo tanto, el análisis de micronúcleos puede proporcionar información crucial sobre el daño genotóxico en general y en la capacidad de ciertos compuestos para inducir cambios en el ADN de las células expuestas.

La importancia de este biomarcador radica en su capacidad para identificar de manera temprana posibles efectos negativos de la exposición a plaguicidas en la salud humana. Al ser una técnica sencilla, confiable, y con un bajo costo; el ensayo de micronúcleos puede ser aplicado en estudios epidemiológicos y monitoreo de poblaciones expuestas, permitiendo una detección temprana de posibles daños genéticos y posibilitando la adopción de medidas preventivas para reducir los riesgos para la salud.

9. Recomendaciones

De acuerdo con la investigación realizada y los resultados obtenidos sobre el análisis de micronúcleos y su relación con la exposición a plaguicidas y enfermedades crónicas, sería importante que las autoridades de cada país enfoquen esfuerzos en reformar las políticas de salud y seguridad ambiental, tomando en cuenta los riesgos potenciales asociados con el uso de pesticidas.

Además, se hace indispensable que, junto con los profesionales de la salud, se aplique un modelo de atención preventivo dirigido a las poblaciones expuestas a plaguicidas, incluyendo agricultores y trabajadores agrícolas. Esto podría lograrse mediante la implementación de guías de monitoreo de micronúcleos y otros biomarcadores de daño genotóxico en dichas poblaciones, para identificar de manera oportuna posibles efectos negativos en la salud.

Asimismo, se deben establecer programas de asistencia y atención integral para aquellos individuos expuestos a plaguicidas que presenten un mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas. Estos programas podrían incluir exámenes médicos regulares, capacitación sobre el uso seguro de pesticidas, y medidas preventivas para minimizar la exposición a estos productos químicos.

10. Bibliografía

- Abarca Barriga, Hugo H, Chávez Pastor, Miguel, Trubnykova, Milana, La Serna-Infantes, Jorge E, & Poterico, Julio A. (2018). Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Médica Peruana*, 35(1), 43-50. ISSN 1728-5917.
- Ascarrunz, M. E., Tirado, N., Gonzáles, A. R., Cuti, M., Cervantes, R., Huici, O., & Jors, E. (2006). Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 51(1), 7-18. ISSN 1562-6776
- Barrón, J., Tirado, N., Barral, J., Ali, I., Levi, M., Stenius, U., ... & Dreij, K. (2019). Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. *Science of the Total Environment*, 695, 133942. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133942>
- Benedetti, D., Lopes Alderete, B., de Souza, C. T., Ferraz Dias, J., Niekraszewicz, L., Cappetta, M., ... & Da Silva, J. (2018). DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides. *Mutagenesis*, 33(1), 87-95. <https://doi.org/10.1093/mutage/gex035>
- Benvindo-Souza, M., Assis, R. A., Oliveira, E. A. S., Borges, R. E., & Santos, L. R. D. S. (2017). The micronucleus test for the oral mucosa: global trends and new questions. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(36), 27724-27730. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0727-2>
- Bolognesi, C., Bonassi, S., Knasmueller, S., Fenech, M., Bruzzone, M., Lando, C., & Ceppi, M. (2015). Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis. *Mutation research/reviews in mutation research*, 766, 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.07.002>
- Bonassi, S., Znaor, A., Ceppi, M., Lando, C., Chang, W. P., Holland, N., ... & Fenech, M. (2007). An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*, 28(3), 625-631. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl177>

- Bonner, M. R., Freeman, L. E. B., Hoppin, J. A., Koutros, S., Sandler, D. P., Lynch, C. F., ... & Alavanja, M. C. (2017). Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study. *Environmental health perspectives*, 125(4), 544-551. <https://doi.org/10.1289/EHP456>
- Bonilla Jerez, A. M., & González Cano, D. A. (2015). Análisis de la fragmentación del ADN en el personal de laboratorio de docencia e investigación expuesto a mutágenos químicos en la ciudad de Quito (Bachelor's thesis).
- Castro, R., Ramírez, V., & Cuenca, P. (2004). Micronúcleos y otras anormalidades nucleares en el epitelio oral de mujeres expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. *Revista de biología tropical*, 52(3), 611-621. ISSN 0034-7744
- Dash, K. C., Nishat, R., Kumar, H., Mishra, S., Raghuvanshi, M., & Bajoria, A. (2018). Comparative Study of Micronuclei Count in Patients with Different Tobacco-related Habits using Exfoliated Buccal Epithelial Cells: A Tool for Assessment of Genotoxicity. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(9), 1076-1081. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2384>
- del Puerto Rodríguez, A. M., Suárez Tamayo, S., & Palacio Estrada, D. E. (2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y epidemiología*, 52(3), 372-387. ISSN 1561-3003
- Ellwanger, J. H., Kulmann-Leal, B., Ziliotto, M., & Chies, J. A. B. (2023). HIV Infection, Chromosome Instability, and Micronucleus Formation. *Viruses*, 15(1), 155. <https://doi.org/10.3390/v15010155>
- Evans, H. J., Neary, G. J., & Williamson, F. S. (1959). The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma-rays on *Vicia faba* roots and the effect of oxygen: Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1(3), 216-229. <https://doi.org/10.1080/09553005914550311>
- Fenech, M., Knasmueller, S., Knudsen, L. E., Kirsch-Volders, M., Deo, P., Franzke, B., ... & Bonassi, S. (2021). "Micronuclei and Disease" special issue: Aims, scope, and synthesis of outcomes. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 788, 108384. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108384>

- Ferré, D., Quero, M., Hynes, V., Saldeña, E., Lentini, V., Tornello, M., ... & Gorla, N. (2018). Ensayo de micronúcleos de citoma bucal en trabajadores de fincas frutícolas que han aplicado plaguicidas alrededor de quince años. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 34(1), 23-33. <https://doi.org/10.20937/rica.2018.34.01.02>
- Fishel, F. M. (2012). Equipo de Protección Personal para la Manipulación de Pesticidas: PI243/PI243, 12/2012. *EDIS*, 2012.
- Frandsen, T. F., Nielsen, M. F. B., Lindhardt, C. L., & Eriksen, M. B. (2020). Using the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements. *Journal of clinical epidemiology*, 127, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.07.005>
- Gajski, G., Gerić, M., Pehneć, G., Matković, K., Rinkovec, J., Jakovljević, I., ... & Hopf, N. B. (2022). Associating Air Pollution with Cytokinesis-Block Micronucleus Assay Parameters in Lymphocytes of the General Population in Zagreb (Croatia). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10083. <https://doi.org/10.3390/ijms231710083>
- Galeano-Páez, C., Ricardo-Caldera, D., Jiménez-Vidal, L., Peñata-Taborda, A., Coneo-Pretelt, A., Rumié-Mendoza, M., ... & Espitia-Pérez, L. (2022). Genetic Instability among Hitnü People Living in Colombian Crude-Oil Exploitation Areas. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(18), 11189. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811189>
- George, P. P., Molina, J. A. D., & Heng, B. H. (2014). The methodological quality of systematic reviews comparing intravitreal bevacizumab and alternates for neovascular age related macular degeneration: A systematic review of reviews. *Indian journal of ophthalmology*, 62(7), 761. <https://doi.org/10.4103%2F0301-4738.138615>
- Gómez-Arroyo, S., Martínez-Valenzuela, C., Carbajal-López, Y., Martínez-Arroyo, A., Calderón-Segura, M. E., Villalobos-Pietrini, R., & Waliszewski, S. M. (2013). Riesgo genotóxico por la exposición ocupacional a plaguicidas en América Latina. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 29, 159-180. ISSN: 0188-4999
- González, P. (2019). Efecto de los plaguicidas sobre la salud humana. asesoría técnica Parlamentaria. *Biblioteca del Congreso Nacional de Chile Comisión de Agricultura*.

- Hayashi, M. (2016). The micronucleus test—most widely used in vivo genotoxicity test—. *Genes and Environment*, 38(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s41021-016-0044-x>
- Hutter, H. P., Khan, A. W., Lemmerer, K., Wallner, P., Kundi, M., & Moshammer, H. (2018). Cytotoxic and genotoxic effects of pesticide exposure in male coffee farmworkers of the Jarabacoa Region, *Dominican Republic*. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1641. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081641>
- Hutter, H. P., Poteser, M., Lemmerer, K., Wallner, P., Shahraki Sanavi, S., Kundi, M., ... & Weitensfelder, L. (2020). Indicators of genotoxicity in farmers and laborers of ecological and conventional banana plantations in Ecuador. *International journal of environmental research and public health*, 17(4), 1435. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041435>
- Ihara, M., & Matsuda, K. (2018). Neonicotinoids: molecular mechanisms of action, insights into resistance and impact on pollinators. *Current opinion in insect science*, 30, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.09.009>
- Instituto Ecuatoriano de Normalización. (2020). Plaguicidas. Clasificación toxicológica. Norma técnica ecuatoriana. Agrocalidad
- Kellermeyer, L., Harnke, B., & Knight, S. (2018). Covidence and rayyan. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 106(4), 580. <https://doi.org/10.5195%2Fjmla.2018.513>
- Landeros, F. (2014). Agentes mutagénicos y su daño en el ADN. Universidad de Guadalajara. (Bachelor's thesis).
- León, C. E., & Miranda, M. P. C. (2018). QUÍMICA Y SALUD PÚBLICA: PESTICIDAS. *Didáctica de la Química y Vida Cotidiana*, 293. ISBN: 84-7484-156-9
- Nabi, G., Amin, M., Rauf, T., Khan, K. M., & Khan, A. A. (2014). Link between chronic pesticides exposure and reproductive problems in male farmers. *Journal of Biology and Life Sciences*, 5(2), 65. ISSN 2157-6076
- Matheus Lobo, T., & Bolaños, A. (2014). Micronúcleos: biomarcador de genotoxicidad en expuestos a plaguicidas. *Salus*, 18(2), 18-26. ISSN 1316-7138

- Mohammed, A. M., Hussien, D. F., Rashad, H., & Hasheesh, A. (2020). The micronuclei scoring as a biomarker for early detection of genotoxic effect of cigarette smoking. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 21(1), 87.
<https://doi.org/10.31557%2FAPJCP.2020.21.1.87>
- Montero, R., Serrano, L., Araujo, A., Dávila, V., Ponce, J., Camacho, R., Morales, E., & Méndez, A. (2006). Increased cytogenetic damage in a zone in transition from agricultural to industrial use: Comprehensive analysis of the micronucleus test in peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*, 21(5), 335–342.
<https://doi.org/10.1093/mutage/gel040>
- Moreno, J. P. A. (2013). Diabetes, obesidad y alteradores endocrinos. *Revista de Salud Ambiental*, 13, 73-75. ISSN: 1577-9572
- Ortega-Martínez, L. D., Pérez-Armendáriz, B., Waliszewski, S., Gómez-Arroyo, S., Baños-Lara, M. D. R., Terán-Cervantes, M., ... & Martínez-Valenzuela, M. D. C. (2019). Daño genético y citotóxico provocado por plaguicidas en jornaleros que laboran en invernaderos en Atlixco, Puebla, México. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 35(2), 271-279. <https://doi.org/10.20937/rica.2019.35.02.01>
- Palmitelli, M., Stanganelli, C., Stella, F., Krzywinski, A., Bezares, R., González Cid, M., & Slavutsky, I. (2019). Analysis of basal chromosome instability in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Mutagenesis*, 34(3), 245-252.
<https://doi.org/10.1093/mutage/gez009>
- Puerta-Ortiz, J. A., & Morales-Aramburo, J. (2020). Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 61-71.
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.01.005>
- Poblete-Naredo, I., & Albores, A. (2016). Biomarcadores moleculares para evaluar el riesgo para la salud debido a la exposición a contaminantes ambientales. *Biomédica*, 36(2), 309–335. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.2998>
- Quintero Ojeda, J. E., Aguilar-Medina, M., Olimón-Andalón, V., García Jau, R. A., Ayala Ham, A., Romero Quintana, J. G., ... & Ramos-Payán, R. (2018). Increased micronuclei frequency in oral and lingual epithelium of treated diabetes mellitus patients. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4898153>

- Rafferty, K., Archer, K. J., Turner, K., Brown, R., & Jackson-Cook, C. (2021). Trisomy 21-associated increases in chromosomal instability are unmasked by comparing isogenic trisomic/disomic leukocytes from people with mosaic Down syndrome. *PLoS One*, 16(7), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254806>
- Reimann, H., Stopper, H., Polak, T., Lauer, M., Herrmann, M. J., Deckert, J., & Hintzsche, H. (2020). Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of patients with neurodegenerative diseases. *Scientific reports*, 10(1), 22196. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78832-y>
- Ruiz-Bernes, S., Moya, M. R., Torres, O., Flores, A., Ramos, M. L., Aguilar, P., & Sanchez, R. (2013). Micronúcleos en células de mucosa bucal como biomarcador de riesgo para cáncer. *Revista Fuente nueva época*. 4(13) ISSN 2007 – 0713.
- Salem, E., El-Garawani, I., Allam, H., Abd El-Aal, B., & Hegazy, M. (2018). Genotoxic effects of occupational exposure to benzene in gasoline station workers. *Industrial health*, 56(2), 132-140. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0126>
- Sánchez-Alarcón, J., Milić, M., Kašuba, V., Tenorio-Arvide, M. G., Montiel-González, J. M. R., Bonassi, S., & Valencia-Quintana, R. (2021). A systematic review of studies on genotoxicity and related biomarkers in populations exposed to pesticides in Mexico. *Toxics*, 9(11), 272. <https://doi.org/10.3390/toxics9110272>
- Sánchez, N. C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
- Selçuk, A. A. (2019). A guide for systematic reviews: PRISMA. *Turkish archives of otorhinolaryngology*, 57(1), <https://doi.org/10.5152/2Ftao.2019.4058>
- Torres-Bugarín, O., & Ramos-Ibarra, M. L. (2013). Utilidad de la prueba de micronúcleos y anormalidades nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *International Journal of Morphology*, 31(2), 650-657. ISSN 0717-9502

- Torres-Bugarín, O., & Ramos Ibarra, M. L. (2013). Micronúcleos y anormalidades nucleares en mucosa bucal para evaluar población en riesgo laboral por mutágenos. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 22(1), 01-03. ISSN 1409-1429
- Van Maele-Fabry, G., Libotte, V., Willems, J., & Lison, D. (2006). Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes & Control*, 17, 353-373. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-0443-y>
- Van Maele-Fabry, G., Duhayon, S., & Lison, D. (2007). A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes & Control*, 18, 457-478. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-0122-2>
- Vera, M. D., & Toral, M. C. (2018). Economía ecuatoriana: de la producción agrícola al servicio. *Revista Espacios*, 39(32).
- Ventura, C., Venturino, A., Miret, N., Randi, A., Rivera, E., Núñez, M., & Cocca, C. (2015). Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. *Chemosphere*, 120, 343-350. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.088>
- Vodenkova, S., Polivkova, Z., Musak, L., Smerhovsky, Z., Zoubkova, H., Sytarova, S., ... & Vodicka, P. (2015). Structural chromosomal aberrations as potential risk markers in incident cancer patients. *Mutagenesis*, 30(4), 557-563. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev018>
- Wahab, A., Hod, R., Ismail, N. H., & Omar, N. (2016). The effect of pesticide exposure on cardiovascular system: a systematic review. *Int J Community Med Public Health*, 3(1), 1-10. <http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20151542>
- Williams, T. (2013). Poisons used to kill rodents have safer alternatives. *Audubon Magazine*.
- Willis, B. H., & Quigley, M. (2011). The assessment of the quality of reporting of meta-analyses in diagnostic research: a systematic review. *BMC medical research methodology*, 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-163>

World Health Organization. (2010). Código internacional de conducta sobre la distribución y utilización de plaguicidas: directrices para el registro de plaguicidas (No. WHO/HTM/NTD/WHOPES/2010.7). *Organización mundial de la Salud*.

Zalacain, M., Sierrasesumaga, L., & Patiño, A. (2005, August). El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 28, No. 2, pp. 227-236). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. ISSN 1137-6627

11. Anexos

Anexo 1. Matriz de características de los estudios incluidos.

<i>N.º</i>	Título	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivos	URL/DOI
1	Daño genético y citotóxico provocado por plaguicidas en jornaleros que laboran en invernaderos en Atlixco, Puebla, México	Ortega-Martínez et al.	2019	Estudio transversal	40 jornaleros de invernaderos (16 mujeres y 24 hombres) expuestos a distintas clases de plaguicidas y 40 no expuestos	Determinar la frecuencia de MN y anomalías nucleares en frotis epiteliales de mucosa bucal	https://www.redalyc.org/journal/370/37062293006/37062293006.pdf
2	Ensayo de micronúcleos de citoma bucal en trabajadores de fincas frutícolas que han aplicado plaguicidas alrededor de quince años.	Ferré et al.	2018	Estudio transversal	20 personas con uso de plaguicidas en forma habitual y 20 personas no expuestas	Determinar el nivel de daño genético en un grupo de trabajadores de plantaciones frutales que han utilizado plaguicidas agrícolas en forma crónica y analizar si existe una correlación con parámetros de la práctica laboral	https://www.redalyc.org/journal/370/37055963002/37055963002.pdf
3	A Systematic Review of Studies on Genotoxicity and Related Biomarkers in Populations Exposed to Pesticides in Mexico.	Sánchez-Alarcón et al.	2021	Revisión Sistemática	Estudios de Poblaciones expuestas a plaguicidas en México	Realizar una revisión sistemática de estudios disponibles hasta finales del 2020 que evaluaron la exposición ocupacional a pesticidas en muestras humanas, evaluando el daño al ADN con marcadores genotóxicos y otros biomarcadores relacionados. Se busca conocer el impacto de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas en plantaciones bananeras. El estudio tiene como objetivo evaluar los efectos genotóxicos y citotóxicos de la exposición a pesticidas en las células bucales de los trabajadores agrícolas que se dedican a la agricultura convencional (que usa pesticidas) y ecológica/orgánica (que no usa pesticidas).	DOI: 10.3390/toxics9110272
4	Indicators of Genotoxicity in Farmers and Laborers of Ecological and Conventional Banana Plantations in Ecuador.	Hutter et al.	2020	Estudio transversal	34 agricultores convencionales y 31 de agricultura orgánica	Se busca conocer el impacto de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas en plantaciones bananeras. El estudio tiene como objetivo evaluar los efectos genotóxicos y citotóxicos de la exposición a pesticidas en las células bucales de los trabajadores agrícolas que se dedican a la agricultura convencional (que usa pesticidas) y ecológica/orgánica (que no usa pesticidas).	DOI: 10.3390/ijerph17041435

N.º	Título	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivos	URL/DOI
5	DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides.	Benedetti et al.	2018	Estudio transversal	220 individuos de Espumoso en el sur de Brasil. 137 personas expuestas a pesticidas y 83 personas de control que no estuvieron expuestas a pesticidas.	Evaluar los efectos genéticos y epigenéticos en los agricultores de soja expuestos los efectos de la exposición a mezclas complejas de pesticidas y su relación con los mecanismos de estrés oxidativo.	DOI: 10.1093/mutage/gex035
6	Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides.	Barrón et al.	2019	Estudio transversal	3 comunidades agrícolas bolivianas, incluyó un total de 297 hombres y mujeres de entre 17 y 70 años	Investigar la correlación entre la exposición a pesticidas y el daño genotóxico en la población agrícola boliviana.	DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.133942
7	Cytotoxic and Genotoxic Effects of Pesticide Exposure in Male Coffee Farmworkers of the Jarabacoa Region, Dominican Republic.	Hutter et al.	2018	Estudio transversal	38 personas expuestas a pesticidas y 33 agricultores orgánicos no expuestos.	investigar los efectos citotóxicos y genotóxicos de la exposición a pesticidas en trabajadores agrícolas masculinos en la República Dominicana comparando la agricultura convencional que usa pesticidas con la agricultura orgánica. Además, se probó la viabilidad del ensayo de citoma de micronúcleo bucal (BMCA) para estudios de campo en condiciones locales difíciles.	DOI: 10.3390/ijerph15081641
8	HIV Infection, Chromosome Instability, and Micronucleus Formation.	Ellwanger et al.	2023	Revisión Sistemática	Estudios de varios países que evalúan la inestabilidad genómica en el contexto de la infección por VIH.	Explorar las conexiones entre la infección por VIH, la inflamación y la inestabilidad cromosómica utilizando MN como biomarcador, también analiza las conexiones entre la infección por VIH, la inmunosenescencia y las enfermedades relacionadas con la edad.	DOI: 10.3390/v15010155
9	Analysis of basal chromosome instability in patients with chronic lymphocytic leukemia.	Palmitelli et al.	2019	Estudio transversal	72 pacientes con leucemia linfocítica crónica (37 hombres, 35 mujeres)	Explorar la asociación entre la inestabilidad cromosómica basal y la frecuencia de aberraciones nucleares y micronúcleos, y los diferentes factores	DOI: 10.1093/mutage/gez009

<i>N.º</i>	Título	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivos	URL/DOI
10	Increased Micronuclei Frequency in Oral and Lingual Epithelium of Treated Diabetes Mellitus Patients.	Quintero et al.	2018	Estudio transversal	10 pacientes con DM1, 40 pacientes con DM2 y 40 sujetos sanos emparejados étnica y geográficamente.	pronósticos en pacientes no tratados con leucemia linfocítica crónica. Comparar la frecuencia de micronúcleos y otras anomalías nucleares observadas en el epitelio oral de la mejilla y la lengua de pacientes con DM1 (tratados con insulina) y pacientes con DM2 (tratados con metformina, solos o en combinación) y personas sanas para evaluar la asociación entre estas enfermedades y la mayor frecuencia de micronúcleos	DOI: 10.1155/2018/4898153
11	Associating Air Pollution with Cytokinesis-Block Micronucleus Assay Parameters in Lymphocytes of the General Population in Zagreb (Croatia).	Gajski et al.	2022	Estudio transversal	130 participantes (89 mujeres y 41 hombres) con un nivel socioeconómico similar.	Asociar las mediciones históricas de la contaminación del aire con los parámetros del ensayo CBMN en los linfocitos de sangre periférica para evaluar los posibles efectos de la exposición a la contaminación del aire urbano en la inestabilidad genómica en los residentes de Zagreb (Croacia). evaluar los efectos de las actividades de explotación de petróleo en la frecuencia de daño citogenético y el riesgo de cáncer entre las poblaciones que viven en el área de influencia de los campos de explotación de petróleo, realizamos un estudio de biomonitorización utilizando un ensayo de citome de micronúcleos de citocinesis (CBMN-cyt) para determinar la exposición a los PAH en muestras de orina de las personas de Hitnü midiando 1-hidroxi pireno (1-OHP) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.	DOI: 10.3390/ijms231710083
12	Genetic Instability among Hitnü People Living in Colombian Crude-Oil Exploitation Areas.	Galeano-Páez et. Al	2022	Estudio transversal	40 individuos expuestos y 58 no expuestos		DOI: 10.3390/ijerph191811189

N.º	Título	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivos	URL/DOI
13	Trisomy 21-associated increases in chromosomal instability are unmasked by comparing isogenic trisomic/disomic leukocytes from people with mosaic Down syndrome.	Rafferty, et al.	2021	Estudio transversal	69 personas con síndrome de Down mosaico (edad entre 1 a 44 años; edad media de 12.84 años)	Para determinar si la trisomía 21 germinal está asociada con un aumento en las frecuencias de inestabilidad cromosómica de células somáticas espontáneas (SCINF).	DOI: 10.1371/journal.pone.0254806
14	Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of patients with neurodegenerative diseases.	Reimann et al.	2020	Estudio transversal	96 pacientes con 73.24 de media de edad y 329 pacientes como control	Identificar si existe relación entre la frecuencia de micronúcleos en las células bucales y las enfermedades neurodegenerativas, pero se destaca la influencia de los factores de estilo de vida y las enfermedades en el citoma bucal humano.	DOI: 10.1038/s41598-020-78832-y
15	The Micronuclei Scoring as a Biomarker for Early Detection of Genotoxic Effect of Cigarette Smoking.	Mohammed et al.	2020	Estudio transversal	148 individuos; 78 fumadores, emparejados en edad y sexo con 70 no fumadores como controles.	Evaluar el puntaje de los micronúcleos como biomarcador para la detección temprana y el cribado del efecto genotóxico del consumo de cigarrillos en los linfocitos T de la sangre periférica.	DOI: 10.31557/AJCP.2020.21.1.87
16	Comparative Study of Micronuclei Count in Patients with Different Tobacco-related Habits using Exfoliated Buccal Epithelial Cells: A Tool for Assessment of Genotoxicity.	Dash et al.	2018	Estudio transversal	200 individuos: 50 individuos con el hábito de masticar tabaco, 50 fumadores, 50 individuos con el hábito de masticarlo y fumarlo, y 50 individuos sin historial de consumo de tabaco como control.	Estudiar y comparar los efectos genotóxicos del tabaco usando el recuento de micronúcleos en individuos con diferentes hábitos relacionados al consumo de tabaco	10.5005/jp-journals-10024-2384
17	Genotoxic effects of occupational exposure to benzene in gasoline station workers. "Micronuclei and	Salem et al.	2018	Estudio transversal	62 trabajadores de estaciones de servicio expuestos a benceno y 62 personas sin antecedentes de exposición como control. Se emparejaron con los trabajadores	Investigar la genotoxicidad causada por la exposición ocupacional a benceno en trabajadores de estaciones de gasolina utilizando biomarcadores como:	DOI: 10.2486/indhealth.2017-0126

<i>N.º</i>	Título	Autor/es	Año	Tipo de estudio	Población	Objetivos	URL/DOI
	Disease" special issue: Aims, scope, and synthesis of outcomes.				expuestos en cuanto a edad, género y nivel socioeconómico.	fragmentación de ADN, ensayo de micronúcleos y viabilidad celular	
18	"Micronuclei and Disease" special issue: Aims, scope, and synthesis of outcomes.	Fenech et al.	2021	Metanálisis	14 estudios: 11 revisiones sistemáticas y/o metanálisis de la asociación de MN con reproducción, salud infantil, inflamación, enfermedad autoinmune, glicación, enfermedades metabólicas, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, once cánceres comunes, envejecimiento y fragilidad; un artículo sobre el efecto de las intervenciones en la frecuencia de MN en los ancianos y una hoja de ruta para la traducción de los datos de MN en la práctica clínica	Determinar el nivel de evidencia para la asociación de micronúcleos (MN), con riesgo de enfermedades específicas en humanos; Definir mecanismos plausibles que expliquen la asociación de MN con cada enfermedad. Identificar las brechas de conocimiento y la investigación necesaria para traducir los ensayos de MN a la práctica clínica.	DOI: 10.1016/j.mrrev.2 021.108384

Anexo 2. Evaluación individual de la calidad entre los estudios incluidos utilizando la herramienta JBI.

<i>Estudio</i>	% JBI	Riesgo de Sesgo
<i>Ortega-Martínez et al.</i>	75%	Bajo
<i>Ferré et al.</i>	88%	Bajo
<i>Sánchez-Alarcón et al.</i>	64%	Moderado
<i>Hutter et al.</i>	88%	Bajo
<i>Benedetti et al.</i>	100%	Bajo
<i>Barrón et al.</i>	100%	Bajo
<i>Hutter et al.</i>	88%	Bajo
<i>Ellwanger et al.</i>	55%	Moderado
<i>Palmitelli</i>	75%	Bajo
<i>Quintero et al.</i>	100%	Bajo
<i>Gajski et al.</i>	100%	Bajo
<i>Galeano-Páez et al.</i>	100%	Bajo
<i>Rafferty et al.</i>	100%	Bajo
<i>Reimann et al.</i>	88%	Bajo
<i>Mohammed et al.</i>	88%	Bajo
<i>Dash et al.</i>	75%	Bajo
<i>Salem et al.</i>	88%	Bajo
<i>Fenech et al.</i>	82%	Bajo

Riesgo de sesgo alto <50 %JBI; Riesgo de sesgo moderado: 50-69% JBI; Riesgo de sesgo bajo \geq 70% JBI

Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática utilizando la herramienta PRISMA

<i>Checklist</i>	Si	Parcial	No
1	✓		
2	✓		
3	✓		
4	✓		
5	✓		
6	✓		
7	✓		
8		✓	
9	✓		
10	✓		
11	✓		
12	✓		
13		✓	
14	✓		
15	✓		
16	✓		
17	✓		
18	✓		
19		✓	
20	✓		
21		✓	
22	✓		
23	✓		
24	✓		
25	✓		
26		✓	
27	✓		
TOTAL	22	4	0
% Total	81%	19%	0%

% PRISMA \geq 70%: Riesgo de sesgo bajo.

Anexo 4. Certificado de pertinencia.



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando Nro. UNL-FSH-DCLC-2023-0425-M
Loja, 31 de julio de 2023

PARA: Señor:
Freddy Andrés Bravo Espinosa.
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA.**

ASUNTO: Envío de pertinencia

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Bq. María del Cisne Luzuriaga, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art.225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Formado electrónicamente por:
SANDRA ELIZABETH
FREIRE CUESTA

Dra. **Sandra Freire Cuesta**
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

Referencia: Correo electrónico
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera
Elaborado por: Sandra Freire. **DIRECTORA DE CARRERA**

Anexo 5. Certificado de asignación de director.



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
de la Salud
Humana

Memorando Nro. UNL-FSH-DCLC-2023-0430-M
Loja, 02 de agosto de 2023

PARA: Bioquímica:
María del Cisne Luzuriaga, Mgtr.
**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

ASUNTO: Designación de Director de Tesis

Por el presente y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 7 de julio de 2009 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado director del trabajo de Investigación curricular, titulado: **“ENSAYO DE MICRONÚCLEOS COMO HERRAMIENTA PARA EVALUAR EL DAÑO GENOTÓXICO EN PERSONAS EXPUESTAS A PLAGUICIDAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, de autoría del Sr. **FREDDY ANDRES BRAVO ESPINOZA**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Con los sentimientos de consideración y estima, quedo de usted agradecida

Atentamente,



Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL**

Referencia: Correo electrónico
Anexo Archivo Secretaría de la Carrera
Elaborado por: Sandra Freire Cuesta, DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

CERTIFICADO DE TRADUCCIÓN

Yo, **Nathali del Cisne Cuenca Collaguazo**, con cédula de Identidad **1105775330**, como *Licenciada en Ciencias de la Educación Mención Idioma Inglés*, certifico que este documento de resumen del *Trabajo de Integración Curricular "Ensayo de micronúcleos como herramienta para evaluar el daño genotóxico en personas expuestas a plaguicidas: Revisión Sistemática"* de autoría del **Sr. Freddy Andres Bravo Espinosa** con C.I. **1150427787**, es una versión correcta de traducción literal del español al inglés. También, se certifica la fidelidad de la traducción más no se asume responsabilidad por la autenticidad o el contenido del documento en la lengua de origen.

Miércoles, 11 de octubre del 2023.



Mg. Nathali del Cisne Cuenca Collaguazo
NRO. De registro SENESCYT de Titulaciones:

1008-2018-1987008 - 7241178977

TELF. 07 211 2044

CEL. 0981207483

EMAIL: nathali161994@hotmail.com