July 2026
Volume XXXVII
Issue 1
E-ISNN: 1852-6233

BAG

Journal of Basic & Applied Genetics

Current Status of Mutagenesis Studies in Latin America: Agrochemicals and Veterinary Products

Estado actual de los estudios de mutagénesis en Latinoamérica: agroquímicos y productos veterinarios

Journal of the Argentine Society of Genetics
Revista de la Sociedad Argentina de Genética

www.sag.org.ar/jbag
Buenos Aires, Argentina

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01

Journal of the
Argentine Society
of Genetics

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

V. XXXVII – No. 1

July 2026

BAG - Journal of Basic and Applied Genetics
Not yet assigned quartile
SJR 2022
0
powered by scimagojr.com

Editorial Board
Comité Editorial

Editor General:

Dr. Guillermo Giovambattista
Instituto de Genética Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. La Plata, Argentina
ggiovam@fcv.unlp.edu.ar

Editores Asociados:

Citogenética Animal y Citogenética Vegetal

Dra. Liliana Mola
Depto. de Ecología, Genética y Evolución, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Buenos Aires, Argentina
limola@ege.fcen.uba.ar

Dra. Mariel Schneider
Dep. de Ciências Biológicas, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, Brasil
maricb@rc.unesp.br

Citogenética Vegetal

Dr. Julio R. Daviña
Instituto de Biología Subtropical, Universidad Nacional de Misiones. Posadas, Argentina
juliordavina@fceqyn.unam.edu.ar

Genética de Poblaciones y Evolución

Dra. Mariana Pires de Campos Telles
Dep. de Genética, Laboratório de Genética & Biodiversidade, Escola de Ciências Médicas e Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás e Universidade Federal de Goiás. Goiás, Brasil
tellsmpc@gmail.com

Dra. María Isabel Remis
Depto. de Ecología, Genética y Evolución, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Buenos Aires, Argentina
mariar@ege.fcen.uba.ar

Dr. Juan César Vilardi
Depto. de Ecología, Genética y Evolución, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Buenos Aires, Argentina
vilardi@bg.fcen.uba.ar

Genética Humana, Genética Médica, y Citogenética

Dra. María Inés Echeverría
Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina
miecheve@fcm.uncu.edu.ar

Genética Humana

Dr. Carlos Bacino
Dept. of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine. Texas, USA
cbacino@bcm.edu

Genética Médica

Dr. José Arturo Prada Oliveira
Facultad de Medicina, Departamento de Anatomía Humana y Embriología, Universidad de Cádiz. Cádiz, España
arturo.prada@uca.es

Genética Médica y Molecular

Dr. Bernardo Bertoni Jara
Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, República Oriental del Uruguay
bbertoni@fmed.edu.uy

Dra. Mev Domínguez Valentín
Oslo University Hospital. Oslo, Norway
mev.dominguez.valentin@rr-research.no

Genética Molecular Animal

Dr. Guillermo Giovambattista
Instituto de Genética Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. La Plata, Argentina
ggiovam@fcv.unlp.edu.ar

Genética Molecular Vegetal

Dr. Alberto Acevedo
Centro de Investigación de Recursos Naturales, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Hurlingham, Argentina
acevedo.alberto@inta.gob.ar

Dr. Andrés Zambelli
Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Balcarce, Argentina
andres.zambelli@mdp.edu.ar

Genética y Mejoramiento Genético Animal

Dra. María Inés Oyarzábal
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina
moyazabr@unr.edu.ar

Dr. Gustavo Rodríguez Reynoso
Universidad Agraria La Molina, y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Lima, Perú
gustavogr@lamolina.edu.pe

Genética y Mejoramiento Genético Vegetal

Dra. Natalia Bonamico
Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto. Río Cuarto, Argentina
nbonamico@ayv.unrc.edu.ar

Dr. Ricardo W. Masuelli
Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Mendoza, Argentina
rmasuelli@fca.uncu.edu.ar

Dr. Rodomiro Ortiz
Dept. of Plant Breeding, Swedish University of Agricultural Science. Uppsala, Suecia
rodomiro.ortiz@slu.se

Dra. Mónica Poverene
Depto. de Agronomía, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina
poverene@criba.edu.ar

Dr. Pedro Rimieri
Profesional asociado y asesor científico-técnico. INTA, Pergamino. Buenos Aires, Argentina
primieri730@gmail.com

Genética de Microorganismos

Dra. Mariel Sanso
Facultad de Ciencias. Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Tandil, Argentina
msanso@vet.unicen.edu.ar

Mutagénesis

Dr. Alejandro D. Bolzán
Lab. de Citogenética y Mutagénesis, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. La Plata, Argentina
abolzan@imbice.gov.ar

Consultor Estadístico

Dr. David Almorza
Facultad de Ciencias del Trabajo, Depto. de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Cádiz. Cádiz, España
david.almorza@uca.es

Secretaria de Redacción

Dra. María de las Mercedes Echeverría
Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata. Balcarce, Argentina
mecheverria@mdp.edu.ar

Diseño y maquetación
Lic. Mauro Salerno
maurosalerno92@gmail.com

Corrección de estilo
Dra. Gabriela Leofanti
gabrielaleofanti@gmail.com

Comité de colaboradores

Dra. María Mercedes Ibañez
Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto. Río Cuarto, Córdoba, Argentina
mibanez@ayv.unrc.edu

Dr. Daniel Maizon
Estación Experimental Agropecuaria "Guillermo Covas", Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, y Universidad Nacional de La Pampa. Anguil, La Pampa, Argentina
maizon.daniel@inta.gob.ar

Dra. María Andrea Tomas
Estación Experimental Agropecuaria Rafaela, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; Universidad Nacional de Rafaela. Rafaela, Santa Fe, Argentina
tomas.maria@inta.gob.ar

Editor asociado

Dr. Alejandro D. Bolzán

Imagen de tapa:
© Gisela Poletta.

NOTE FROM THE ASSOCIATED AND GENERAL EDITORS

NOTA DE LOS EDITORES ASOCIADOS Y GENERAL

Nos complace presentar este número especial dedicado al análisis de los efectos genotóxicos, ecotoxicológicos y sanitarios derivados de la exposición a plaguicidas, productos veterinarios y otros contaminantes ambientales de relevancia para América Latina. En un contexto regional caracterizado por una intensa actividad agrícola y pecuaria, la evaluación de los riesgos asociados a estos compuestos constituye una prioridad científica y sanitaria, tanto para la protección de la salud humana como para la preservación de los ecosistemas.

Los trabajos reunidos en este volumen reflejan el notable desarrollo alcanzado por el sistema científico latinoamericano en los campos de la mutagénesis ambiental, la genotoxicología y la toxicología ambiental. A través de enfoques complementarios que abarcan revisiones de alcance, síntesis integradoras de evidencia, estudios epidemiológicos y ensayos experimentales en distintos modelos biológicos, los autores aportan información actualizada sobre los efectos biológicos de contaminantes ampliamente utilizados en actividades agrícolas y veterinarias.

Las contribuciones incluidas examinan los efectos de la exposición a plaguicidas en poblaciones humanas de Bolivia y Brasil, evalúan respuestas genotóxicas y bioquímicas en especies nativas de la región pampeana, analizan el impacto de compuestos de uso veterinario sobre la integridad genética y la viabilidad celular, y exploran los mecanismos mediante los que diversos contaminantes ambientales pueden contribuir al desarrollo de enfermedades complejas, incluido el cáncer de mama. Asimismo, se aborda una temática de creciente interés regulatorio y científico: la exposición agregada y acumulativa a múltiples principios activos y sus potenciales consecuencias genotóxicas.

En conjunto, los artículos de este número especial ponen de manifiesto la necesidad de fortalecer la investigación interdisciplinaria orientada a comprender los mecanismos de daño genético inducidos por agentes ambientales y a generar evidencia científica sólida para la evaluación y gestión de riesgos. Asimismo, destacan la importancia de incorporar biomarcadores de exposición y efecto, enfoques ecotoxicológicos integrados y estrategias de vigilancia ambiental que permitan anticipar y mitigar impactos sobre la salud y la biodiversidad.

Confiamos en que este volumen constituirá una referencia de interés para investigadores, profesionales y organismos de regulación vinculados a la salud ambiental, y que contribuirá a consolidar las redes de colaboración científica en América Latina, promoviendo el avance del conocimiento en mutagénesis ambiental y su aplicación a la protección de las poblaciones humanas y los ecosistemas de la región.

Dr. Alejandro D. Bolzán
Editor Asociado

Dr. Guillermo Giovambattista
Editor General

Contents
Contenidos

Jan.-July 2026
Enero-Julio 2026

ARTICLE 1
RESEARCH
11 - 18

IMPACT OF AMITRAZ ON GENETIC INTEGRITY AND CELL VIABILITY IN BOVINE LYMPHOCYTES

IMPACTO DEL AMITRAZ SOBRE LA INTEGRIDAD GENÉTICA Y LA VIABILIDAD CELULAR EN LINFOCITOS BOVINOS

Pardiñas C., Manso Gonzalez S.T., Heredia M.F., Padula G., Seoane A.

ARTICLE 2
RESEARCH
19 - 27

ECOTOXICOLOGICAL RISK OF PESTICIDES: GENOTOXIC AND BIOCHEMICAL RESPONSES IN NATIVE SPECIES OF THE PAMPEAN REGION

RIESGO ECOTOXICOLÓGICO DE PLAGUICIDAS: RESPUESTAS GENOTÓXICAS Y BIOQUÍMICAS EN ESPECIES NATIVAS DE LA REGIÓN PAMPEANA

Ruiz de Arcaute C., Laborde M. R. R., Cardascia F., Raffin Casanave M., Pérez Ponce M., Cabaleiro M., Soloneski S.

ARTICLE 3
RESEARCH
29 - 37

GENOTOXIC EFFECTS OF SELECTED ANTIPARASITIC DRUGS IN *Caiman latirostris*

EFECTO GENOTÓXICO DE ANTIPARASITARIOS SELECCIONADOS EN *Caiman latirostris*

Odetti L.M., López González E.C., Lorenzi A.C., Simoniello M.F., Poletta G.L.

ARTICLE 4
RESEARCH
39 - 52

GENOTOXIC EFFECTS OF PESTICIDE EXPOSURE IN BRAZIL: A MULTI-TIER EVIDENCE SYNTHESIS

EFECTOS GENOTÓXICOS DE LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS EN BRASIL: UNA SÍNTESIS DE EVIDENCIA EN MÚLTIPLES NIVELES

Pimentel-Peralta G., Garcia A. L., Martins B., Siqueira Borges M., Dal Sasso Freitas R., Rabaioli da Silva F., da Silva J.

Contents
Contenidos

Jan.-July 2026
Enero-Julio 2026

ARTICLE 5
RESEARCH
53 - 72

GENOTOXICITY AND AGGREGATE/CUMULATIVE EXPOSURE TO MULTIPURPOSE ACTIVE INGREDIENTS IN ARGENTINA
GENOTOXICIDAD Y EXPOSICIÓN AGREGADA/ACUMULATIVA A PRINCIPIOS ACTIVOS MULTIPROPÓSITO EN ARGENTINA
Gorla N.B.M., Ferré D.M., Mendez S.E.

ARTICLE 6
RESEARCH
73 - 89

HEALTH EFFECTS AND GENOTOXICITY OF PESTICIDE EXPOSURE IN BOLIVIAN POPULATIONS: A SCOPING REVIEW
EFECTOS EN LA SALUD Y GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN POBLACIONES BOLIVIANAS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE
Tirado Bustillos N.S., Barrón Cuenca J.

ARTICLE 7
RESEARCH
91 - 98

INDOOR AIR QUALITY AND ITS GENOTOXIC AND INFLAMMATORY IMPACT IN POPULATIONS EXPOSED TO GRAIN STORAGE FACILITIES
CALIDAD DEL AIRE INTRADOMICILIARIO Y SU IMPACTO GENOTÓXICO E INFLAMATORIO EN POBLACIONES EXPUESTAS A PLANTAS DE ACOPIO DE CEREALES
Milanesio M.V., Salinero M.C., Bonatto M.F., Mañas F., Aiassa D.E.

ARTICLE 8
RESEARCH
99 - 112

PESTICIDES AND BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGICAL RELEVANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CHALLENGES FROM A LATIN AMERICAN PERSPECTIVE
PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA, MECANISMOS MOLECULARES Y DESAFÍOS DESDE UNA PERSPECTIVA LATINOAMERICANA
Mardirosian M., Enriquez L., Lasagna M., Miret N., Randi A., Núñez M., Cocca C.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 11-18; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

IMPACTO DEL AMITRAZ SOBRE LA INTEGRIDAD GENÉTICA Y LA VIABILIDAD CELULAR EN LINFOCITOS BOVINOS

IMPACT OF AMITRAZ ON GENETIC INTEGRITY AND CELL VIABILITY IN BOVINE LYMPHOCYTES

Pardiñas C.[1,2], Manso Gonzalez S.T.[1,2], Heredia M.F.[1,2], Padula G.[1,3,4], Seoane A.[1,4]

[1] IGEVET, (Instituto de Genética Veterinaria), UNLP-CONICET, La Plata, Argentina.

[2] CIC-PBA (Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires), La Plata, Argentina.

[3] Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

[4] CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), La Plata, Argentina.

Corresponding author:
Analía Seoane
analiaseoane@hotmail.com
aseoane@fcv.unlp.edu.ar

ORCID 0000-0001-9908-538X

Cite this article as:

Pardiñas C., Manso Gonzalez S.T., Heredia M.F., Padula G., Seoane A. 2026. IMPACTO DEL AMITRAZ SOBRE LA INTEGRIDAD GENÉTICA Y LA VIABILIDAD CELULAR EN LINFOCITOS BOVINOS. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 11-18.

Received: 04/20/2026

Revised version received: 07/07/2026

Accepted: 07/13/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.01

ISSN online version: 1852-6233

RESUMEN

El amitraz es uno de los insecticidas de elección para el tratamiento de ectoparásitos en diversas especies domésticas, tanto en agricultura como en medicina veterinaria. Dado que posee una elevada liposolubilidad, este compuesto puede absorberse rápidamente a través de la piel y las mucosas, lo que implica una exposición potencialmente relevante para animales y seres humanos. Considerando que los efectos tóxicos del amitraz y sus metabolitos, así como sus mecanismos de acción, aún no han sido completamente dilucidados, el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el efecto de este insecticida sobre biomarcadores de viabilidad, genotoxicidad y daño oxidativo en linfocitos de sangre periférica bovina cultivados *in vitro*. Se llevaron a cabo cultivos de sangre entera que se trataron con dosis de 1,25 a 3,75 µg/ml de amitraz durante 24 h. Se evaluó la inducción de genotoxicidad (ensayos cometa y micronúcleos), viabilidad celular (ensayo MTT) y peroxidación lipídica (ensayo TBARS). En conjunto, los biomarcadores analizados evidenciaron el potencial del amitraz para inducir daño genético y citotoxicidad en linfocitos bovinos, mientras que no fue posible corroborar la ocurrencia de daño oxidativo. Será necesario profundizar los estudios a fin de determinar si estos efectos se encuentran mediados por su capacidad para inducir estrés oxidativo, como ha sido previamente sugerido.

Palabras clave: Amitraz, Genotoxicidad, Bovinos, *In vitro*

ABSTRACT

Amitraz is one of the insecticides of choice for the treatment of ectoparasites in various domestic species, both in agriculture and veterinary medicine. Due to its high lipophilicity, this compound can be rapidly absorbed through the skin and mucous membranes, representing a potentially relevant exposure route for both animals and humans. Considering that the toxic effects of amitraz and its metabolites, as well as their mechanisms of action, have not yet been fully elucidated, the aim of the present study was to evaluate the effects of this insecticide on biomarkers of viability, genotoxicity, and oxidative damage in *in vitro* cultured bovine peripheral blood lymphocytes. Whole-blood cultures were established and treated with amitraz at concentrations ranging from 1.25 to 3.75 µg/mL for 24 h. Genotoxicity (comet assay and micronucleus test), cell viability (MTT assay), and lipid peroxidation (TBARS assay) were evaluated. Overall, the analyzed biomarkers revealed the potential of amitraz to induce genetic damage and cytotoxicity in bovine lymphocytes, whereas no evidence of oxidative damage was observed. Further studies are required to determine whether these effects are mediated by its ability to induce oxidative stress, as previously suggested.

Key words: Amitraz, Genotoxicity, Bovine, *In vitro*

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

INTRODUCCIÓN

Las garrapatas son ectoparásitos que representan una importante carga económica para los sistemas de producción bovina a nivel mundial, asociada sobre todo a los costes de tratamiento (Tibebu y Assefa, 2023). Para el control de dicha plaga, y de los patógenos que puede transmitir al ganado, se utilizan acaricidas químicos. En términos generales, los plaguicidas se definen como sustancias destinadas a prevenir o destruir plagas, y su uso extendido ha generado preocupación por sus posibles efectos adversos sobre la salud, ya que se ha demostrado que pueden actuar como mutágenos químicos potenciales, lo que ha impulsado la investigación sobre sus posibles efectos genotóxicos y carcinogénicos, particularmente en países en desarrollo donde la exposición suele ser mayor (Bolognesi, 2003; Parry, 2005). Entre los acaricidas más comunes se utiliza el amitraz {N,N-[(metilimino)dimetilidino] di-2,4-xilidina}, perteneciente a la familia de las formamidinas. Se trata de uno de los insecticidas de elección para el tratamiento de ectoparásitos en diversas especies domésticas, tanto en agricultura como en medicina veterinaria.

El amitraz se aplica generalmente mediante baños de inmersión o aspersión, siendo 12,5% la dosis recomendada para baños en bovinos en Argentina (Sitio Argentino de Producción Animal, 2017). Dado que posee una elevada liposolubilidad, este compuesto puede absorberse rápidamente a través de la piel y las mucosas, lo que implica una exposición potencialmente relevante para animales y seres humanos (Dhooria y Agarwal, 2016). En este sentido, si bien no se ha demostrado un aumento de riesgo carcinogénico para el amitraz, en una revisión reciente se ha sugerido que su efecto genotóxico podría estar subestimado (Del Pino *et al.*, 2015).

Los estudios de genotoxicidad disponibles en la bibliografía han sido realizados mayoritariamente en células humanas. En este sentido, Radakovic y colaboradores (2013) observaron daño en el ADN de linfocitos humanos tratados con concentraciones de 0,035 a 35 µg/ml de amitraz, así como evidencia de daño oxidativo con la dosis más elevada. Resultados similares han sido reportados por otros autores a concentraciones superiores, Giorgini y colaboradores (2023a) evidenciaron un aumento de la peroxidación lipídica y de la producción de especies reactivas de oxígeno en células hepáticas humanas (HepG2), mientras que Franco Campos y colaboradores (2024) describieron la inducción de apoptosis en cultivos tridimensionales de células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y).

En nuestro laboratorio se ha demostrado que el amitraz es capaz de inducir una disminución de la viabilidad celular y daño en el ADN en células de hámster chino (CHO) a concentraciones de 1,25 a 3,7 µg/ml (Padula *et al.*, 2012; Pardiñas *et al.*, 2025). Por otra parte, los únicos resultados disponibles hasta la fecha en bovinos corresponden a estudios realizados en células del sistema reproductivo. En este sentido, Nikoloff y colaboradores (2021) observaron que el amitraz indujo citotoxicidad, aunque sin evidenciar daño en el ADN ni estrés oxidativo, en células del *cúmulus* del folículo ovárico tratadas con concentraciones de 10 a 25 µg/ml. Asimismo, Carranza-Martín y colaboradores (2023) reportaron una disminución de la viabilidad y de la tasa de desarrollo embrionario en espermatozoides bovinos expuestos a 25 µg/ml de amitraz.

Los cultivos celulares *in vitro* constituyen herramientas valiosas para la evaluación de la toxicidad de xenobióticos, ya que proporcionan un sistema biológico controlado (Ekwall, 1983; Bradlaw, 1986). En particular, los linfocitos de sangre periférica pueden obtenerse mediante procedimientos mínimamente invasivos, y el modelo de cultivo de sangre entera permite preservar la interacción natural entre las células y los factores solubles presentes en la sangre (Darroudi y Natarajan, 1983; Bolognesi, 2003; Türkez y Geyikoğlu, 2007). Considerando que los efectos tóxicos del amitraz y sus metabolitos, así como sus mecanismos de acción, aún no han sido completamente dilucidados (Giorgini *et al.*, 2023b), el presente trabajo tiene como objetivo evaluar el efecto de este insecticida sobre biomarcadores de viabilidad, genotoxicidad y daño oxidativo en linfocitos de sangre periférica bovina cultivados *in vitro*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Células

Luego de la firma del consentimiento informado por parte de los propietarios (Protocolo CICUAL N°102-3-19P, Fac. Cs. Veterinarias, UNLP), se obtuvieron muestras de sangre periférica de tres bovinos adultos clínicamente sanos (2 machos y 1 hembra). Cada muestra se recogió por punción venosa con jeringa heparinizada y se cultivó en frascos Falcon T-25 (*Nunc, Denmark*) utilizando como medio base RPMI 1640 (*Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA*), con 10% de suero fetal bovino y antibióticos (60 UI de Penicilina y 50 µg/ml de Estreptomicina) (Bagó Laboratorio, Buenos Aires, Argentina). La estimulación de los linfocitos se logró con 200 µg/ml de Fitohemaglutinina (GibcoThermo Fisher Scientific, Buenos Aires, Argentina). Las muestras se cultivaron a 37° C en 5% de CO_2, durante 72 h.

Diseño experimental

El insecticida amitraz se diluyó en agua destilada para obtener concentraciones finales de 1,25; 2,5 y 3,75 µg/ml en el medio de cultivo (A1, A2 y A3). La mayor dosis utilizada fue la que permitió la sobrevida de un número suficiente de células para llevar adelante el análisis.

Los tratamientos se realizaron durante las últimas 24 h de cultivo. Se incluyeron un control negativo de células sin tratar (CN) y un control positivo (CP) en el cual las células se trataron con diferentes compuestos según el biomarcador: para los ensayos cometa y de micronúcleos se utilizó bleomicina (2 µg/ml), un agente de reconocido efecto genotóxico; y para el ensayo MTT se empleó etanol 10%.

Se realizaron tres experimentos independientes, cada uno se realizó con sangre proveniente de un único animal: a partir de cada muestra se establecieron los cultivos celulares sobre los que se aplicaron los distintos tratamientos para la evaluación en todos los biomarcadores analizados. El número de células analizadas se especifica en la descripción de cada una de las técnicas. El análisis microscópico fue llevado a cabo a ciegas por un solo observador.

Ensayo de electroforesis de células aisladas

Se realizó el ensayo de electroforesis de células aisladas conocido también como ensayo cometa, el mismo constituye uno de los principales métodos para estimar el daño en el ADN, tanto en biomonitoreo poblacional y en pruebas de genotoxicidad, como en investigaciones relacionadas con daño y reparación en el ADN (Collins, 2004). El ensayo se implementó de acuerdo al método de Singh y colaboradores (1988), con algunas modificaciones. Se tomaron 30 µl de solución celular y se suspendieron en 170 µl de agarosa de bajo punto de fusión. Luego se sembraron 2 portaobjetos, previamente tratados con 100 µl de agarosa de punto de fusión normal. Las muestras se cubrieron con un cubreobjetos y se mantuvieron a 4° C durante 10 minutos. Posteriormente, se retiraron los cubreobjetos y se conservaron los preparados en solución de lisis durante 2 h a 4° C. A continuación, los portaobjetos se transfirieron a la cuba de electroforesis horizontal cubiertos con solución buffer pH>13 durante 20 minutos a 4° C. Una vez completada la corrida electroforética (20 voltios, 200 mA, 20 minutos a 4° C), se neutralizó el pH de las muestras por medio de tres lavados con Tris-Cl a temperatura ambiente. Para la visualización de las muestras los portaobjetos se tiñeron con 20 µl de colorante Syber Green.

El análisis se realizó en microscopio de fluorescencia (Olympus BX40) con un objetivo 40x y filtro de excitación 515-560 nm con filtro barrera 590 nm. Se contabilizaron 400 células por tratamiento a las que se les asignaron niveles o grados de daño según la extensión que adquiriera la cola del cometa. Las células fueron clasificadas en 5 categorías: grado 0 (G0) células sin daño en el ADN, cola no visible; grado 1 (G1) células con daño leve en el ADN, pocos fragmentos en la cola; grado 2 (G2) células con daño intermedio, varios fragmentos en la cola del cometa; grado 3 (G3) células con daño severo, muchos fragmentos en la cola del cometa; grado 4 (G4) células con daño grave, casi la totalidad del ADN se encuentra formando su cola (Olive, 1999; Collins, 2004). A partir de esta clasificación se estableció para cada uno de los preparados un índice de daño genético (ID), según la siguiente fórmula (Collins, 2004):

$$ID = \frac{1xG1 + 2xG2 + 3xG3 + 4xG4}{\text{Total de células}}$$

De este modo, el puntaje total obtenido para cada preparado podría oscilar entre 0 unidades arbitrarias, cuando todas las células analizadas se encuentran sin daño (G0); y 400 unidades arbitrarias, cuando todas las células analizadas tienen el mayor de los daños (G4). La puntuación visual (en unidades arbitrarias) es rápida y sencilla, y existe una concordancia muy estrecha entre este método y el análisis de imágenes por ordenador (porcentaje de ADN en la cola) (Heaton *et al.*, 2002).

Ensayo MTT

Se llevó a cabo el Ensayo MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide), un ensayo colorimétrico para evaluar la viabilidad celular en el cual, bajo determinadas condiciones, la enzima NAD (P) H refleja la cantidad de células viables presente ya que es capaz de reducir al compuesto *thiazolyl blue tetrazoliumbromide* modificando su color. Luego del cultivo se retiraron los glóbulos rojos con un buffer de lisis ACK (*Ammonia Chloride Potassium*). Se realizaron dos lavados con PBS (*Phosphate Buffer Saline*) y se dejó 1 ml de suspensión celular. Posteriormente se agregó solución de MTT y se incubó por 3 h a 37°C en oscuridad, se centrifugó y se retiró cuidadosamente el sobrenadante, luego se sembró en placa de 96 pocillos y se adicionó el solvente de extracción (DMSO, dimetilsulfóxido). Finalmente se realizó la lectura a 550 nm en un espectrofotómetro con lector de placas (MultiskanTM GO) y los resultados fueron expresados en nM MDA/ml (MDA = malondialdehído).

Ensayo de micronúcleos por bloqueo de la citocinesis

A través de esta metodología se analiza la presencia de micronúcleos y otras alteraciones nucleares en células binucleadas (BN). Para ello, se emplea citocalasina B, una sustancia que se extrae del hongo *Helminthosporium dematioideum* y que, en pequeñas concentraciones, inhibe la citocinesis y la movilidad celular dando como resultado células que han separado sus núcleos, pero no sus citoplasmas. Las alteraciones que se analizan con este ensayo son principalmente los micronúcleos, que provienen de un fragmento cromosómico o un cromo-

soma entero que quedó relegado en anafase durante la división celular (MN) (Fenech, 2010). También se pueden cuantificar los brotes nucleares, que son estructuras similares a vesículas unidas a alguno de los dos núcleos principales, y los puentes nucleoplásmicos, identificados por la unión de los dos núcleos de una célula binucleada mediante un fino filamento de cromatina, que son indicadores de rearreglos cromosómicos (Fenech, 2003; Umegaki y Fenech, 2000).

Para poder llevar a cabo este ensayo se debe asegurar que la mayoría de las células contadas deriven de la primera o de la primera y segunda división luego del tratamiento (Fenech, 2002; 2007; 2010). Para esto debe calcularse la proliferación celular por medio del Índice de división nuclear (IDN).

$$IDN = \frac{\begin{array}{c}1 \text{ x n° de cél. mononucleadas} + 2 \text{ x n° de cél. binucleadas} \\ + 3 \text{ x n° de cél. tri y tetranucleadas}\end{array}}{\text{Total de células}}$$

Para llevar a cabo el ensayo de MN, 44 h antes de finalizar el cultivo de linfocitos de sangre periférica se adicionó citocalasina B (3 µg/ml) (Sigma, St. Louis, MO, USA). Una vez finalizado el mismo, las células fueron centrifugadas por 10 minutos a 1200 rpm, luego se retiró el sobrenadante y se agregó solución hipotónica fría (ClK 0,075 M). Inmediatamente después se centrifugaron nuevamente por 6 minutos a 1200 rpm y se procedió a retirar el sobrenadante y agregar un primer fijador (cloruro de sodio-metanol-ácido acético 6:5:1). Posteriormente, se realizaron dos cambios más con un segundo fijador (metanol-ácido acético 5:1) por 10 minutos a 1200 rpm. Luego de 24 h de reposo en heladera, se procedió al goteo del material en portaobjetos. Los preparados se tiñeron con colorante Giemsa durante 10 minutos, preparado con agua destilada y Giemsa al 5% según se especifica en el protocolo. Por último, se procedió al análisis de 1000 células por punto experimental de acuerdo a los criterios de Fenech (Fenech, 2007).

TBARS

Este ensayo se basa en la cuantificación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), ampliamente utilizadas como indicador de peroxidación lipídica y, por ende, de estrés oxidativo celular. El MDA, un producto secundario de la peroxidación lipídica presente en la muestra, reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBA) formando un aducto (MDA-TBA) detectable mediante espectrofotometría colorimétrica. El protocolo se inició con la obtención de un homogenado celular, seguido de la lisis de eritrocitos mediante solución tampón ACK. Posteriormente, los linfocitos fueron sometidos a tres ciclos de congelación para inducir su ruptura mecánica. A continuación, se preparó la mezcla de reacción en tubos Eppendorf, combinando 50 µL de muestra, 100 µL de ácido tricloroacético (TCA) y 50 µL de TBA; las muestras se agitaron en vórtex y se incubaron en baño termostatizado durante 20 minutos a 95°C. Finalizada la incubación, se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm y el sobrenadante obtenido, que contiene el aducto MDA-TBA formado en medio ácido y a alta temperatura, se analizó espectrofotométricamente a 535 nm. La cuantificación se realizó mediante comparación con una curva de calibración construida con concentraciones conocidas, expresando los resultados como nM de MDA/ml. Dado que la técnica se basa en una determinación cuantitativa relativa a dicha curva, no se incluyó un control positivo.

Análisis estadístico

Los datos de los experimentos se presentan como media ± desviación estándar. Se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA Simple) y, posteriormente, un contraste de múltiples rangos a través del método LSD de Fisher, para comparar las diferencias entre los grupos. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia es igual a 0. La evaluación se llevó a cabo a través del programa estadístico Statgraphics® 5.1 software (Manugistics Inc., Rockville, MD).®

RESULTADOS

En conjunto, los biomarcadores analizados evidenciaron el potencial del amitraz para inducir efectos adversos a nivel celular.

Los resultados obtenidos con el ensayo de viabilidad se muestran en la Tabla 1 y la Figura 1. Se puede observar que todos los tratamientos con amitraz disminuyeron la viabilidad en los linfocitos bovinos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos mediante análisis de varianza ($F=181.17$; $p<0.001$) y se identificaron 4 grupos homogéneos: CN, A1-A2, A3 y CP, lo cual evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos A1 y A2. A pesar de la disminución de la viabilidad tras el tratamiento, se obtuvo un número suficiente de células para desarrollar las técnicas de análisis.

Los resultados obtenidos mediante el ensayo cometa se resumen en la Tabla 1, Figura 2. Todos los tratamientos con amitraz aumentaron el índice de daño con respecto al control negativo, el análisis estadístico mostró que las diferencias entre los grupos fueron significativas ($F=317,38$; $p<0,001$). El procedimiento de comparación múltiple permitió identificar 4 grupos homogéneos: CN, A1, A2-A3 y CP; indicando que no existen

Tabla 1. Biomarcadores analizados en linfocitos de sangre periférica bovina tratados con amitraz. Índice de daño, MN (Micronúcleos) ‰, IDN (Índice de División Nuclear), Viabilidad %, nM MDA (Malondialdehído)/ml. Resultados expresados como media ± desviación estándar. Los grupos homogéneos se indican con los superíndices [a,b,c,d].

Tratamiento	Índice de daño	Viabilidad %	MN ‰	IDN	nM MDA/ml
Control negativo	2,99 ± 0,48[a]	99,19 ± 0,35[a]	7 ± 0,96[a]	1,43 ± 0,01[a]	13,05 ± 0,56
Control positivo	118,47 ± 3,68[d]	49,43 ± 0,87[b]	48 ± 1,88[b]	1,29 ± 0,02[a]	--
Amitraz 1	13,76 ± 0,03[b]	94,26 ± 1,22[c]	11 ± 1,46[a]	1,47 ± 0,01[a]	15,76 ± 0,61
Amitraz 2	23,78 ± 0,87[c]	91,28 ± 1,09[c]	16 ± 1,58[a]	1,53 ± 0,01[a]	16,81 ± 0,65
Amitraz 3	27,31 ± 0,97[c]	65,88 ± 3,01[d]	28 ± 0,96[c]	1,52 ± 0,01[a]	14,49 ± 0,21

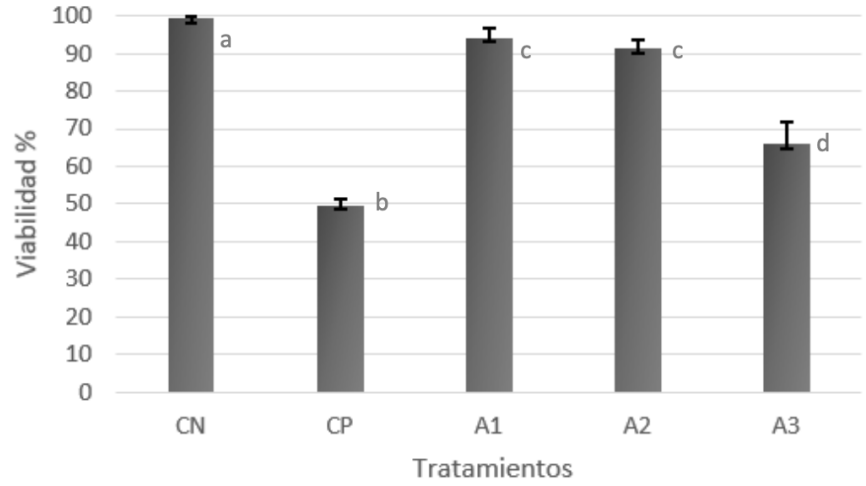


Figura 1. Porcentaje de viabilidad en linfocitos bovinos. Los tratamientos se expresan como: CN (control negativo), CP (control positivo) y A1, A2 y A3 (tratamientos con 1,25; 2,5 y 3,75 µg/ml de amitraz durante 24 h). Los grupos homogéneos se indican con los superíndices [a,b,c,d].

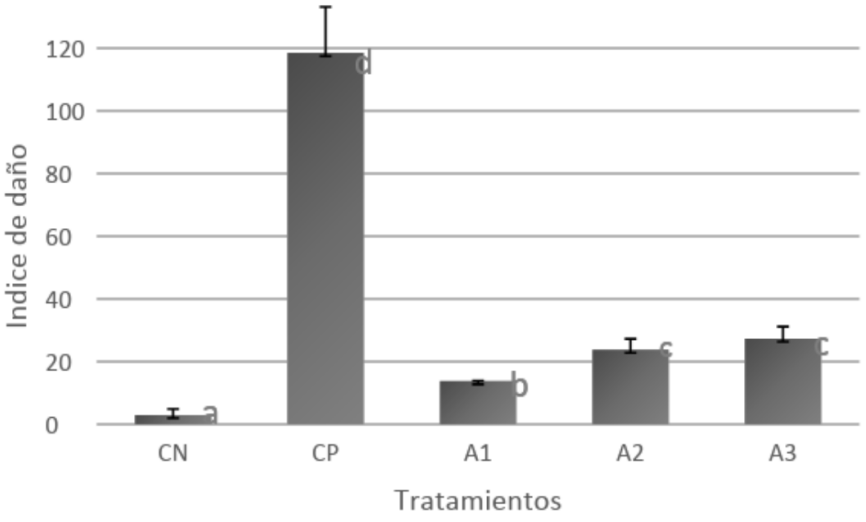


Figura 2. Índice de daño en linfocitos bovinos. Los tratamientos se expresan como: CN (control negativo), CP (control positivo) y A1, A2 y A3 (tratamientos con 1,25; 2,5 y 3,75 µg/ml de amitraz durante 24 h). Los grupos homogéneos se indican con los superíndices [a,b,c,d].

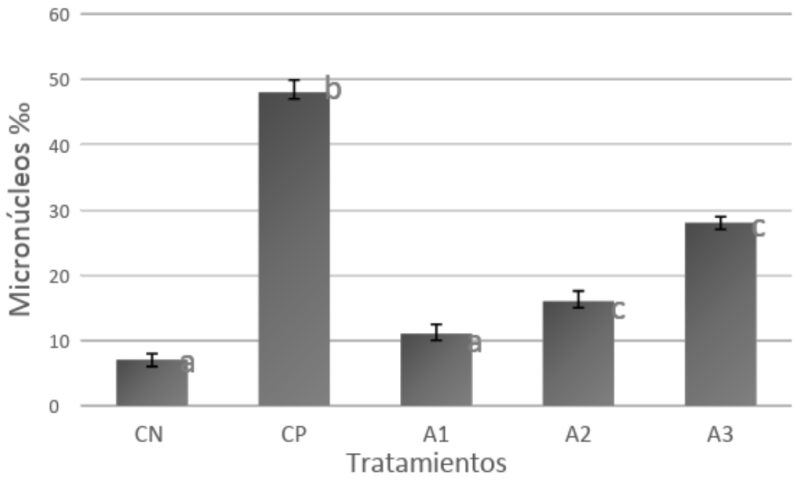


Figura 3. Micronúcleos en células binucleadas en linfocitos bovinos. Los tratamientos se expresan como: CN (control negativo), CP (control positivo) y A1, A2 y A3 (tratamientos con 1,25; 2,5 y 3,75 µg/ml de amitraz durante 24 h). Los grupos homogéneos se indican con los superíndices ^{a,b,c,d}.

diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos A2 y A3, que fueron los que causaron mayor daño.

En la Tabla 1, Figura 3 se resume el resultado del ensayo de conteo de micronúcleos en células binucleadas, el mismo arrojó resultados similares a los hallados con el ensayo cometa. Los tratamientos con amitraz presentaron una frecuencia de micronúcleos mayor que el control negativo y menor que el control positivo, encontrándose diferencias significativas al comparar todos los grupos ($F=33,28$; $p<0,001$). El procedimiento de comparación múltiple permitió identificar 3 grupos homogéneos: CN, A1 y A2 constituyen uno de ellos, y A3 y CP los otros dos; de este modo observamos que solo la dosis más elevada de amitraz indujo un aumento significativo de la frecuencia de micronúcleos.

Los resultados del Índice de proliferación nuclear (Tabla 1) muestran diferencias significativas entre los grupos ($F=14,64$; $p<0,001$) pero dichas diferencias se deben a que el mismo disminuye significativamente en las células tratadas con el control positivo, mientras que no hay diferencias significativas entre el CN y los tratamientos con amitraz, que constituyen un solo grupo homogéneo según la prueba de Fisher.

Asimismo, se realizó un análisis de regresión lineal para comparar los resultados obtenidos con el ensayo cometa y el análisis de micronúcleos. La comparación mostró una relación significativa entre ambos parámetros ($R^2=89,97$; $p<0,05$).

Los resultados del ensayo de peroxidación lipídica se resumen en la Tabla 1. Si bien los tres tratamientos con amitraz presentaron valores de peroxidación lipídica superiores a los del control negativo, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($F = 1,52$; $p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Además de las evaluaciones previamente publicadas por la USEPA (1998) y la JMPR (1996), en los últimos años se han generado nuevos datos sobre la toxicidad del amitraz, que sugieren que el riesgo asociado a este compuesto podría estar subestimado (del Pino *et al.*, 2015). No obstante, aún persisten vacíos de conocimiento en relación con la farmacocinética en distintas especies, la relación dosis-respuesta de algunos efectos tóxicos y los mecanismos de acción involucrados.

El amitraz y otras formamidinas presentan un perfil toxicológico particular, ya que su acción se dirige principalmente al sistema monoaminérgico. En especies blanco, la activación de receptores de octopamina produce alteraciones funcionales y comportamentales, mientras que en mamíferos sus principales blancos son los receptores α2-adrenérgicos, localizados a nivel pre y postsináptico en el sistema nervioso central y periférico. En este sentido, se ha propuesto que su acción agonista sobre estos receptores podría inducir una disminución de los niveles de glutatión, debilitando los mecanismos antioxidantes celulares y favoreciendo la generación de estrés oxidativo (Costa *et al.*, 1991; 2020).

Por otra parte, el amitraz es un xenobiótico lipofílico que puede ser metabolizado por enzimas del sistema citocromo P450 (CYP450) en células de mamífero. Este proceso de biotransformación oxidativa genera metabolitos como 2,4-dimetilformanilida y N′-(2,4-

dimetilfenil)-N-metilformamidina y puede dar lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como subproductos del metabolismo (Guengerich, 2008; Chou *et al.*, 2008)

La producción de ROS puede desencadenar una serie de efectos celulares adversos, incluyendo daño en el ADN, muerte celular, carcinogénesis y toxicidad del desarrollo. En este contexto, diversos estudios han demostrado que el amitraz es capaz de inducir genotoxicidad, estrés oxidativo y apoptosis en diferentes modelos celulares humanos *in vitro*, generalmente en concentraciones superiores a las empleadas en el presente trabajo (Radakovic *et al.*, 2013; Giorgini *et al.*, 2023; Franco Campos *et al.*, 2024). Asimismo, en modelos bovinos se ha reportado citotoxicidad en células del cúmulus del folículo ovárico y en espermatozoides, en ambos casos expuestos a 25 µg/mL de amitraz (Nikoloff *et al.*, 2021; Carranza-Martín *et al.*, 2023).

Los resultados obtenidos en este estudio coinciden parcialmente con los antecedentes mencionados, ya que se observó un aumento del daño en el ADN y una disminución de la viabilidad celular utilizando concentraciones de amitraz inferiores a las reportadas previamente. Cabe destacar que las dosis empleadas en este trabajo son dos órdenes de magnitud menores que las recomendadas para su uso en bovinos (0,025%, equivalente a 250 µg/mL), lo que resalta la relevancia biológica de los efectos observados.

El análisis de regresión lineal realizado entre los resultados obtenidos mediante el ensayo cometa y el ensayo de micronúcleos evidenció una relación significativa entre ambos parámetros (R^2=0,8997; $p<0,05$), lo que indica una alta concordancia entre las dos metodologías empleadas para la detección de daño genético. Este hallazgo sugiere que ambos biomarcadores reflejan de manera consistente los efectos genotóxicos inducidos por el amitraz, a pesar de evaluar distintos tipos de daño, ya sea a nivel de rupturas de cadena simples o dobles en el ADN (ensayo cometa) o de alteraciones cromosómicas y aneugénicas (micronúcleos). En este sentido, la correlación observada refuerza la validez de los resultados presentados y destaca la utilidad del uso combinado de ambos ensayos para una evaluación integral de la genotoxicidad.

Sin embargo, los resultados correspondientes a la peroxidación lipídica no mostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. Esta ausencia de efecto podría explicarse, al menos en parte, por la marcada disminución de la viabilidad celular observada a la mayor concentración de amitraz. En este contexto, la reducción en el número de células viables podría limitar la cantidad de lípidos susceptibles a peroxidación y, en consecuencia, la formación de malondialdehído (MDA), principal producto cuantificado en el ensayo de TBARS (Halliwell y Whiteman, 2004). Por otro lado, debe considerarse que el ensayo de TBARS presenta limitaciones en términos de sensibilidad y especificidad, por lo que no puede descartarse la presencia de estrés oxidativo en condiciones en las que este método no resulta suficientemente sensible. En este sentido, la participación de este mecanismo permanece como una hipótesis que deberá ser evaluada en futuras investigaciones mediante otros biomarcadores tales como: medición directa de ROS intracelulares, evaluación de daño oxidativo en proteínas o ADN (a través del ensayo cometa modificado con FPG o Endo III o determinación de 8-oxo-dG), o medición de la respuesta antioxidante celular, para caracterizar con mayor precisión estos mecanismos.

Los resultados obtenidos indican que el garrapaticida amitraz es capaz de inducir daño genético y citotoxicidad en linfocitos bovinos. No obstante, será necesario profundizar los estudios a fin de determinar si estos efectos se encuentran mediados por su capacidad para inducir estrés oxidativo, como ha sido previamente sugerido. En este sentido, los posibles efectos adversos de los plaguicidas, muchos de los cuales han sido descritos como agentes mutagénicos y/o carcinogénicos en organismos no objetivo, deben ser evaluados en profundidad para garantizar su seguridad, tanto en los animales tratados como en los consumidores, particularmente en el caso de especies destinadas a la producción.

BIBLIOGRAFÍA

Bolognesi, C. 2003. "Genotoxicity of pesticides: A review of human biomonitoring studies." *Mutation Research* 543: 251–272.

Bradlaw, J. A. 1986. "Evaluation of drug and chemical toxicity with cell culture systems." *Fundamental and Applied Toxicology* 6 (4): 598–606.

Carranza-Martin, A., M. Fabra, N. Luna, N. Farnetano, J. P. Anchordoquy, J. M. Anchordoquy, S. Picco, C. Furnus, and N. Nikoloff. 2023. "In vitro adverse effects of amitraz on semen quality: Consequences in bovine embryo development." *Theriogenology* 199: 106–113.

Chou, C. P., S. Y. Lu, and T. H. Ueng. 2008. "Modulation of serum concentrations and hepatic metabolism of 17β-estradiol and testosterone by amitraz in rats." *Archives of Toxicology* 82: 729–737.

Collins, A. R. 2004. "The comet assay for DNA damage and repair: Principles, applications, and limitations." *Molecular Biotechnology* 26: 249–261.

Costa, L. G. 2020. "Neurotoxicity of amitraz, a formamidine pesticide." In *Advances in Neurotoxicology*. Elsevier.

Costa, L. G., J. Gastel, and S. D. Murphy. 1991. "The formamidine pesticides chlordimeform and amitraz decrease hepatic glutathione in mice through an interaction with alpha 2-adrenoceptors." *Journal of Toxicology and Environmental Health* 33: 349–358.

Darroudi, F., and A. T. Natarajan. 1983. "Cytogenetic analysis of human peripheral blood lymphocytes (in vitro) treated with resorcinol." *Mutation Research* 124: 179–189.

del Pino, J., P. V. Moyano-Cires, M. J. Anadón, M. J. Díaz, M. Lobo, M. A. Capó, and M. T. Frejo. 2015. "Molecular mechanisms of amitraz mammalian toxicity: A comprehensive review of existing data." *Chemical Research in Toxicology* 28 (6): 1073–1094.

Dhooria, S., and R. Agarwal. 2016. "Amitraz, an underrecognized poison: A systematic review." *Indian Journal of Medical Research* 144: 348–358.

Ekwall, B. 1983. "Screening of toxic compounds in mammalian cell cultures." *Annals of the New York Academy of Sciences* 407: 64–77.

Fenech, M. 2002. "Micronutrients and genomic stability: A new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs)." *Food and Chemical Toxicology* 40 (8): 1113–1117.

Fenech, M. 2010. "The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry." *Health Physics* 98 (2): 234–243.

Fenech, M., W. P. Chang, M. Kirsch-Volders, N. Holland, S. Bonassi, and E. Zeiger. 2003. "HUMN project: Detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures." *Mutation Research* 534: 65–75.

Fenech, M. 2007. "Cytokinesis-block micronucleus cytome assay." *Nature Protocols* 2: 1084–1104.

Franco-Campos, F., et al. 2024. "Amitraz mechanisms of cytotoxicity in a characterized SH-SY5Y cells spheroid model." *Toxicology*.

Giorgini, M., et al. 2023. "Amitraz and its metabolites: Oxidative stress-mediated cytotoxicity in HepG2 cells." *Antioxidants*.

Giorgini, M., M. Taroncher, M. J. Ruiz, Y. Rodríguez-Carrasco, and J. Tolosa. 2023. "In vitro and predictive computational toxicology methods for the neurotoxic pesticide amitraz and its metabolites." *Brain Sciences* 13: 252.

Guengerich, F. P. 2008. "Cytochrome P450 and chemical toxicology." *Chemical Research in Toxicology* 21: 70–83.

Halliwell, B., and M. Whiteman. 2004. "Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: How should you do it and what do the results mean?" *British Journal of Pharmacology* 142: 231–255.

Heaton, P. R., R. Ransley, C. J. Charlton, S. J. Mann, J. Stevenson, B. H. Smith, J. M. Rawlings, and E. J. Harper. 2002. "Application of single-cell gel electrophoresis (comet) assay for assessing levels of DNA damage in canine and feline leukocytes." *Journal of Nutrition* 132 (6): 1598–1603.

JMPR. 1998. *Pesticide Residues in Food—1998. Evaluations Part II: Toxicological.* WHO/PCS/99.18.

Nikoloff, N., A. Carranza Martin, C. Fabra, and C. Furnus. 2021. "Amitraz induced cytotoxic effect on bovine cumulus cells and impaired oocyte maturation." *Environmental Science and Pollution Research* 28: 29188–29199.

Olive, P. 1999. "DNA damage and repair in individual cells: Applications of the comet assay in radiobiology." *International Journal of Radiation Biology* 75: 395–405.

Padula, G., M. V. Ponzinibbio, S. Picco, and A. Seoane. 2012. "Assessment of the adverse effects of the acaricide amitraz: In vitro evaluation of genotoxicity." *Toxicology Mechanisms and Methods* 22: 657–666.

Pardiñas, C., F. Pellegrino, G. Padula, and A. Seoane. 2025. "Genotoxicity of pesticides: The role of non-active ingredients." *Revista Veterinaria.*

Parry, J. M. 2005. "Assessing the potential mutagenicity of pesticides." *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 31 (Suppl. 1): 123–128.

Radakovic, M., et al. 2013. "Evaluation of the DNA damaging effects of amitraz on human lymphocytes using the comet assay." *Journal of Biosciences*.

Singh, N. P., M. T. McCoy, R. R. Tice, and E. L. Schneider. 1988. "A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells." *Experimental Cell Research* 175: 184–191.

Sitio Argentino de Producción Animal. *Foro Rural Boletín Nº 64.*

Tibebu, A., and A. Assefa. 2023. "Acaricidal efficacy evaluation of amitraz and diazinon against Amblyomma variegatum tick species in Waghimra zone, northern Ethiopia." *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* 42: 100885.

Türkez, H., and F. Geyikoğlu. 2007. "An in vitro blood culture for evaluating the genotoxicity of titanium dioxide: The responses of antioxidant enzymes." *Toxicology and Industrial Health* 23: 19–23.

Umegaki, K., and M. Fenech. 2000. "Cytokinesis-block micronucleus assay in WIL2-NS cells: A sensitive system to detect chromosomal damage induced by reactive oxygen species and activated human neutrophils." *Mutagenesis* 15 (3): 261–269.

USEPA. 1996. *Amitraz Reregistration Eligibility Decision (RED), Case 0234.* Washington, DC: United States Environmental Protection Agency.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado a través del proyecto V284 de la UNLP (Universidad Nacional de La Plata), Argentina.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al técnico José Meroni por su colaboración en la extracción de las muestras.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 19-27; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

RIESGO ECOTOXICOLÓGICO DE PLAGUICIDAS: RESPUESTAS GENOTÓXICAS Y BIOQUÍMICAS EN ESPECIES NATIVAS DE LA REGIÓN PAMPEANA

ECOTOXICOLOGICAL RISK OF PESTICIDES: GENOTOXIC AND BIOCHEMICAL RESPONSES IN NATIVE SPECIES OF THE PAMPEAN REGION

Ruiz de Arcaute C.[1,2], Laborde M. R. R.[1,2], Cardascia F.[1,3], Raffin Casanave M.[1,2], Pérez Ponce M.[1], Cabaleiro M.[1], Soloneski S.[1,2]

[1] Unidad de Genética Toxicológica y Ecotoxicología (GeToxE), Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, Calle 64 N° 3, B1904AMA La Plata, Argentina.

[2] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

[3] Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT), Buenos Aires, Argentina.

Corresponding author:
Dra. Sonia Soloneski
solonesk@fcnym.unlp.edu.ar

ORCID 0000-0001-5581-8748

Cite this article as:

Ruiz de Arcaute C., Laborde M. R. R., Cardascia F., Raffin Casanave M., Pérez Ponce M., Cabaleiro M., Soloneski S. 2026. ECOTOXICOLOGICAL RISK OF PESTICIDES: GENOTOXIC AND BIOCHEMICAL RESPONSES IN NATIVE SPECIES OF THE PAMPEAN REGION. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 19-27.

Received: 06/01/2026

Accepted: 07/27/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.02

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

Los plaguicidas representan compuestos ubicuos que actúan como potentes contaminantes químicos ambientales. Su uso intensivo ocasiona diversas problemáticas asociadas a cambios en la biodiversidad, la contaminación ambiental, los efectos sobre la salud pública, y la degradación general del ambiente, agravada por los efectos del cambio climático. A continuación, presentamos un análisis integrado de datos basado en diversos resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo, en el que se describen algunos de los efectos ecotoxicológicos observados en especies nativas de peces y anfibios representativas de los ecosistemas acuáticos tras la exposición a formulaciones comerciales de plaguicidas en base a 2,4-D, lambdacialotrina (LCT) e imidacloprid (IMI), ampliamente utilizados en Argentina. Se evaluaron la genotoxicidad y las alteraciones del balance oxidante inducidas por el 2,4-D en ejemplares adultos del pez *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces, Poeciliidae) empleándose el formulado comercial DMA® (58,4 % 2,4-D) y el insecticida IMI contenido en la formulación comercial Punto 35® (30 % IMI). En larvas de *Rhinella arenarum* se evaluó el microformulado Karate® (25 % LCT) durante 48 y 96 h de exposición. Se emplearon la prueba de micronúcleos (MN) y el ensayo cometa (EC) así como variaciones en los niveles de catalasa (CAT), glutatión-S-transferasa (GST), glutatión reducido (GSH) y actividad acetilcolinesterasa (AChE). Los resultados obtenidos demuestran que los formulados comerciales ejercen efectos tóxicos significativos sobre las especies evaluadas, incluso a concentraciones relevantes para el ambiente. Se observó la inducción de daño genético, alteraciones del balance oxidante y, en algunos casos, efectos neurotóxicos. Estos hallazgos confirman y amplían la evidencia existente acerca de los efectos adversos de los plaguicidas ampliamente utilizados en la agricultura moderna, resaltando que los organismos no blanco pueden verse significativamente afectados aun cuando dichos productos sean considerados seguros bajo las condiciones de uso recomendadas.

Palabras clave: Alteraciones del balance oxidante, Genotoxicidad, Formulaciones comerciales, Organismos acuáticos, Plaguicidas

ABSTRACT

Pesticides are ubiquitous compounds that act as potent environmental chemical pollutants. Their intensive use leads to several problems associated with changes in biodiversity, environmental pollution, public health impacts, and general environmental degradation, a situation exacerbated by the effects of climate change. Here, we present an integrated data analysis derived from several studies conducted by our research group, describing some of the ecotoxicological effects observed in native fish and amphibian species, representative of aquatic ecosystems, following exposure to commercial pesticide formulations based on 2,4-D, lambda-cyhalothrin (LCT), and imidacloprid (IMI), all of which are widely used in Argentina. We evaluated both genotoxicity and alterations in oxidative balance induced by 2,4-D in adult specimens of the fish *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces, Poeciliidae) using the commercial formulation DMA® (58.4% 2,4-D), and by the insecticide IMI contained in the commercial formulation Punto 35® (30% IMI). In *Rhinella arenarum* larvae, the microformulation Karate® (25% LCT) was evaluated over exposure periods of 48 and 96 h. The employed methodologies included the micronucleus (MN) test and the comet assay (EC), as well as the measurement of catalase (CAT), glutathione S-transferase (GST), and reduced glutathione (GSH) levels, together with acetylcholinesterase (AChE) activity. The results demonstrate that the commercial formulations exert significant toxic effects on the evaluated species, even at environmentally relevant concentrations. The induction of genetic damage, alterations in oxidative balance, and, in some cases, neurotoxic effects were observed. These findings confirm and expand upon existing evidence regarding the adverse effects of pesticides widely employed in modern agriculture, highlighting that non-target organisms can be significantly affected even when such products are considered safe under recommended conditions of use.

Key words: Oxidative balance alterations, Genotoxicity, Commercial formulations, Aquatic organisms, Pesticides

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas se utilizan ampliamente en la agricultura moderna y constituyen una forma eficaz y económica de mejorar la calidad y cantidad de los rendimientos, garantizando así la seguridad alimentaria de la población mundial en crecimiento. Si bien el empleo generalizado de plaguicidas en diversas prácticas agronómicas tiene una historia extensa, los problemas derivados de su uso aparecen con claridad en el siglo XX, cuando cambia la escala de aplicación y se desarrollan nuevas composiciones químicas de marcada efectividad en el tratamiento de cultivos. Como consecuencia, aparecen problemáticas asociadas con la contaminación del ambiente, en especial en los reservorios de agua dulce [1]. No obstante, estos impactos no se limitan al medio acuático, sino que también afectan a otros compartimentos ecosistémicos, como el suelo a través de procesos de acumulación y persistencia, y el aire, mediante procesos de deriva y volatilización [1]. Muchos plaguicidas son altamente persistentes y sus residuos afectan notoriamente a la biota, lo que constituye una de las amenazas ambientales más preocupantes, perturbando en gran medida la dinámica de los ecosistemas. Asimismo, los riesgos para la salud se vuelven más preocupantes ya que se reportan intoxicaciones agudas frecuentes, efectos crónicos como el desarrollo de cáncer, neurotoxicidad, alteraciones endócrinas e inmunosupresión y problemas asociados con bioacumulación en la cadena alimentaria, entre los efectos mayormente descritos [2].

El uso de plaguicidas en países emergentes, como Argentina y Brasil, se caracteriza por una combinación de expansión agrícola, intensificación productiva y marcos regulatorios desiguales, lo que explica tanto su crecimiento sostenido como los riesgos asociados a estas prácticas [3]. En países con economías en desarrollo, el uso indiscriminado de plaguicidas está condicionado por la falta de regulación efectiva y por las limitaciones en el acceso a las buenas prácticas agrícolas favoreciendo aplicaciones inadecuadas tanto en términos de dosis como de frecuencia. Diversos estudios demuestran que estas prácticas contribuyen a la degradación de los ecosistemas, particularmente a través de la contaminación del agua, suelo y aire, afectando tanto a la biodiversidad como a la salud humana [4].

En la actualidad, tanto en estudios epidemiológicos como en investigaciones de genotoxicidad experimental, existe un creciente interés en la identificación de biomarcadores que permitan evaluar la exposición activa y/o pasiva a contaminantes ambientales. En este contexto, se han desarrollado diversos biomarcadores de efecto capaces de detectar alteraciones a nivel celular y molecular, incluso a concentraciones bajas, muchas de ellas ambientalmente relevantes. Entre los biomarcadores más utilizados se destacan la estimación de la frecuencia de micronúcleos (MN), ampliamente validada para la detección de daño cromosómico originado a partir de eventos clastogénicos y/o aneugénicos; y el ensayo cometa (EC) en su versión alcalina, que permite cuantificar rupturas primarias en la molécula de ADN a nivel tanto de cadena sencilla como doble, constituyéndose en una herramienta altamente sensible para la detección temprana de eventos genotóxicos [5, 6]. Además, la incorporación de enzimas de reparación específicas, como la formamidopirimidina ADN-glicosilasa (Fpg) y la endonucleasa III (Endo III), han permitido adaptar el EC para la detección de oxidaciones introducidas en la molécula de ADN. Fpg es una enzima bifuncional que detecta y remueve purinas oxidadas tales como Fapy-guanina, Fapy-adenina y 8-oxoguanina, además de purinas de anillo abierto [7]; Endo III posee actividad N-glicosilasa y AP-liasa que reconoce y escinde pirimidinas oxidadas generando un sitio apurínico/apirimídico, que posteriormente es escindido mediante su actividad AP-liasa. Esta adaptación se ha empleado en estudios de índole mecanística, para evaluar la participación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en los procesos de toxicidad [8], en ensayos *in vivo* como *in vitro,* con el fin de determinar el potencial oxidante de múltiples xenobióticos [9]; asimismo se ha utilizado en biomonitoreo ambiental y humano, en estudios ecotoxicológicos [10] [11, 12] y también para evaluar el efecto protector que pueden presentar determinadas sustancias contra el daño oxidante celular [13]. De manera complementaria, la evaluación de biomarcadores del sistema antioxidante —como la actividad de la catalasa (CAT), la glutatión S-transferasa (GST) y los niveles del glutatión reducido (GSH)— resultan cruciales para interpretar los posibles mecanismos subyacentes de los xenobióticos que afectan el balance oxidante [14]. En conjunto, la integración de estos biomarcadores permite una evaluación más robusta de los efectos biológicos asociados a la exposición a compuestos tóxicos, aportando evidencia complementaria tanto sobre la inducción de daño genético como sobre las respuestas fisiológicas desencadenadas en los organismos expuestos.

En Argentina, la aplicación de agroquímicos se ha elevado significativamente, pasando de 38 millones de L en la década de 1990 a más de 500 millones de L en 2022 [15], lo que representa un incremento de aproximadamente 1216 % o, dicho de otro modo, un incremento de más de 13 veces en el volumen total utilizado. Además, a nivel mundial, nuestro país se encuentra entre los que presentan los mayores niveles de aplicación de plaguicidas para el control de diversos tipos de plagas [16]. En todo el mundo durante el mismo periodo, del total de plaguicidas comercializados, la mayor proporción correspondió a los herbicidas (64 %), seguidos por los fungicidas (20 %) y por los insecticidas (16 %) [16]. En el caso de Argentina, el mercado de plaguicidas está dominado principalmente por el consumo de herbicidas (86,8 %), siendo los más utilizados el glifosato, el 2,4-D

y la atrazina; les siguen los insecticidas (6,2 %), entre los que predominan la cipermetrina, el clorpirifos y la lambdacialotrina, y, finalmente los fungicidas (2,7 %), incluyendo el epoxiconazol, el tebuconazol y el metconazol [17].

En agricultura, los plaguicidas no se utilizan como un ingrediente activo único y aislado, sino como parte de una formulación comercial que, en la mayoría de los casos, implica una composición química más compleja debido a la presencia de diversos componentes adicionales. El ingrediente activo es el agente químico que previene, repele, destruye o mitiga una plaga, o que funciona en plantas como un regulador, desecante, defoliante estabilizador de nitrógeno, o que actúa como sinergista [18]. Además del componente activo, los productos formulados contienen diferentes disolventes y co-adyuvantes que favorecen su vehiculización y/o absorción para que su aplicación sea correcta, segura y efectiva [18]. La manera de aplicar correctamente cada tipo de plaguicida cumple un papel específico dentro de las estrategias de manejo de plagas, así como la selección del método apropiado depende del tipo de plaga, del ambiente y del resultado deseado del tratamiento [18]. Comprender estas formas de aplicación permite diseñar estrategias seguras y eficaces de control, al mismo tiempo que se minimizan los riesgos potenciales tanto sobre organismos no blanco como los impactos sobre el ambiente [18]. A pesar de que muchas de las formulaciones actuales son consideradas seguras para los organismos a los cuales no están destinados, existe evidencia experimental abundante que demuestra que diversos tipos de residuos de plaguicidas pueden tener impactos perjudiciales tanto de manera aguda como crónica sobre la salud humana y animal, así como sobre la estabilidad de los ecosistemas [19]. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (U.S. EPA) [19] afirma que la toxicidad de un principio activo (p. a.) puede diferir significativamente de la del producto formulado, ya que las distintas formulaciones que contienen dicho p. a. pueden presentar coadyuvantes con propiedades específicas muy diferentes. Numerosos estudios han demostrado que la toxicidad de estos compuestos, considerados inertes, pueden presentar una mayor toxicidad que la del p. a. por sí solo [20-25]. Por lo tanto, una correcta evaluación del riesgo de exposición ante un agroquímico debe considerar los posibles efectos tóxicos aditivos provocados por la presencia de los excipientes como parte de las formulaciones comerciales. Así, tanto los trabajadores como los organismos no blanco, están expuestos a la acción simultánea del p. a. y a una variedad de otros productos químicos incluidos en su formulado.

El herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) se caracteriza por ser un compuesto cristalino de color blanco, peso molecular de 221,0 g/mol y de fórmula empírica $C_8H_6Cl_2O_3$. Su fórmula estructural se muestra en la Fig. 1.

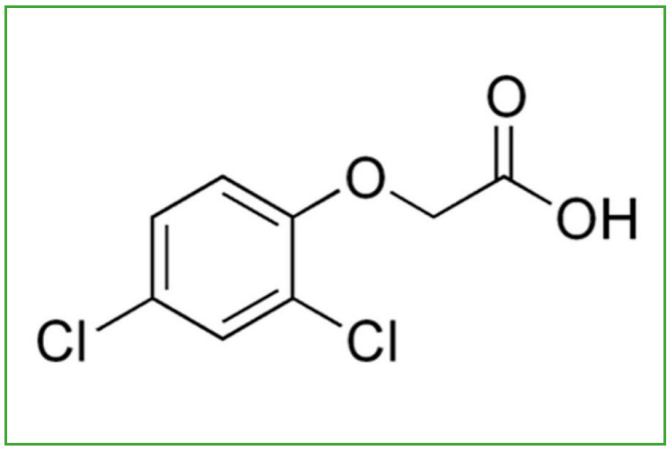


Figura 1. Estructura química del herbicida 2,4-D (tomado de PubChem).

Es un herbicida sistémico pre- y post-emergente y fue el primer herbicida selectivo comercializado desde 1946. Debido a su amplia selectividad y bajo costo es uno de los plaguicidas más utilizados en todo el mundo para el control selectivo de malezas de hoja ancha en áreas tales como agricultura, silvicultura, control de malezas en zonas urbanas y periurbanas, ecosistemas acuáticos, entre otros. Existen a nivel mundial cerca de 600 productos comerciales disponibles en el mercado que contienen 2,4-D como ingrediente activo ya sea de manera única o en forma de mezclas con otros p.a. [26, 27]. En nuestro país, y de acuerdo a SENASA, se comercializan alrededor de 341 formulaciones que contienen 2,4-D con una demanda anual estable de alrededor de 20 millones de L de formulaciones con base en este auxínico desde 2014 [28]. Cabe mencionar que, entre 2013 y 2015 el 2,4-D ocupó el tercer lugar entre los agroquímicos con mayor demanda en Argentina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha clasificado de acuerdo a su toxicidad aguda como un compuesto perteneciente a la Clase II (moderadamente peligroso) [2] y U.S. EPA [29] dentro de las Categorías II-III (ligeramente/moderadamente tóxico). Por su parte, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) lo clasifica como un compuesto perteneciente al Grupo 2B, es decir, como un agente posiblemente carcinógenico para los seres humanos [30]. En cuanto a la información toxicológica sobre el 2,4-D, la misma es amplia y ha sido estudiada en numerosos tipos de organismos, incluyendo la evaluación de riesgo para la salud humana y el ambiente [30]. Existen diversos niveles guía de uso de 2,4-D reportados en la bibliografía por distintas instituciones reguladoras. Así, los niveles guía para el agua de consumo establecidos por la OMS [31] proponen un valor máximo de 30 µg/L. Sin embargo, el límite guía de 2,4-D establecido por la Unión Europea para el agua de consumo es de 0,1 µg/L, valor muy por debajo del límite reportado por la OMS [32].

El insecticida lambdacialotrina (LCT) es un piretroide sintético de amplio espectro que pertenece a la familia de los agentes químicos de cuarta generación, caracterizados por su alta especificidad y baja toxicidad para los organismos a los que no están dirigidos. Tiene acción tanto insecticida como acaricida, de tipo II y actúa por contacto dérmico y ocular (Fig. 2). Se emplea en agricultura principalmente para el control de larvas de Lepidóptera, pero también presenta actividad ovicida y adulticida. Además, se usa en el control de áfidos, escarabajos y coleópteros, entre otros insectos.

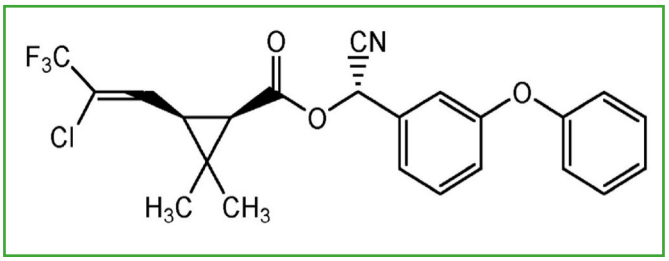


Figura 2. Estructura química del insecticida piretroide lambdacialotrina (tomado de PubChem).

Este piretroide es aplicado en una amplia variedad de cultivos agrícolas tales como alfalfa, algodón, girasol, maíz, soja, sorgo granífero, tabaco y trigo; en el ámbito hortícola, es muy usado en cultivos de papa, berenjenas y tomate, entre otros. Por su parte, posee uso recomendado para plantaciones de frutales de carozo y pepita que incluyen durazno, manzana y pera y para el tratamiento de plagas en plantaciones de nogales, pistachos y cítricos [28]. También se emplea en áreas urbanas y recreativas para el control de blatoideos y culícidos, entre otros insectos. LCT es el segundo piretroide más empleado a nivel mundial después de la deltametrina. Su reporte inicial de uso fue realizado por Robson y Crosby en 1984. Un año más tarde, en 1985, fue introducido en América Central y el Lejano Oriente por la compañía multinacional Syngenta AG y en 1988 fue registrado por la U.S. EPA como plaguicida [33, 34]. En Argentina, de los 1293 formulados con acción insecticida registrados, 217 contienen LCT como p. a., ya sea solo o en combinación con otros p. a. [28]. De estos formulados, cuatro pertenecen a la categoría toxicológica Ib (altamente peligroso), 163 a la categoría II (moderadamente peligroso), 47 a la categoría III (ligeramente peligroso) y tres a la categoría IV (productos que no ofrecen peligro), acorde con los criterios de clasificación y etiquetado de productos fitosanitarios establecidos por el SENASA [28].

De acuerdo a su toxicidad aguda, la OMS ha clasificado a LCT, como un compuesto perteneciente a la Clase II (moderadamente peligroso) [2], mientras que la US. EPA la ha catalogado como un compuesto probablemente no carcinogénico para los seres humanos con base en estudios llevados a cabo en roedores [27]. En relación con las concentraciones de LCT encontradas en el ambiente, en cuencas agrícolas de California (EE.UU.) se reportaron valores entre 0,11–0,14 µg/L [34] y para Argentina, en estudios realizados en el arroyo Carnaval (Pcia. de Buenos Aires), valores entre 0,004 y 0,010 µg/L [35] y entre 53,1 y 1790,8 µg/Kg en sedimentos recolectados del mismo arroyo [35].

El insecticida imidacloprid (IMI) es un compuesto de acción sistémica perteneciente al grupo de los neonicotinoides, ampliamente utilizado en agricultura para el control de insectos plaga en diversos cultivos. Su nombre químico es 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina y su estructura química es muestra en la Fig. 3. Fue desarrollado a finales de la década de 1980 y su modo de acción se asocia con su toxicidad sobre el sistema nervioso central de los insectos mediante la unión a los receptores nicotínicos de acetilcolina, provocando hiperexcitación, parálisis y muerte [36]. Debido a su elevada eficacia, persistencia y acción sistémica, IMI ha sido ampliamente usado en tratamientos foliares, de semillas y de suelo [28]. Se utiliza para el control de insectos succionadores y es efectivo en insectos del suelo, termitas y especies de insectos masticadores como las orugas defoliadoras [28]. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que puede generar efectos adversos sobre organismos no blanco, especialmente polinizadores y otros insectos benéficos, y en peces y organismos acuáticos [36]. Particularmente para aves, es considerado el más tóxico dentro de los insecticidas neonicotinoides. Asimismo, se ha reportado su presencia en agua, suelo y sedimentos, evidenciando su potencial impacto ambiental [36]. Diversas investigaciones han asociado la exposición a IMI con efectos tóxicos a nivel celular y molecular, incluyendo estrés oxidante, alteraciones enzimáticas, daño genético, entre otros [36]. Además, se han observado trastornos durante el desarrollo y modificaciones en el comportamiento de distintas especies animales [37]. Debido a estas preocupaciones ambientales y toxicológicas, su uso ha sido restringido o reevaluado en varios países en los últimos años.

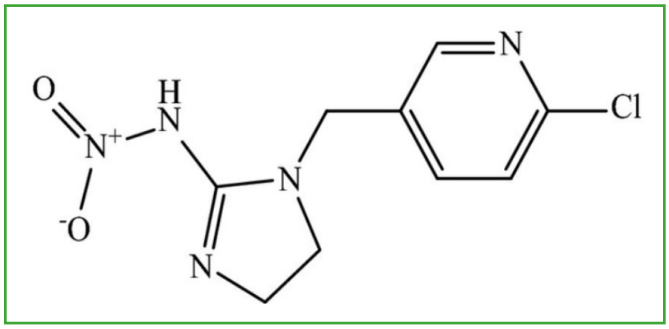


Figura 3. Estructura química del insecticida imidacloprid (tomado de PubChem).

En nuestro país y de acuerdo a SENASA, se comercializan alrededor de 229 formulaciones que contienen IMI como ingrediente activo, ya sea solo o en combinación con otros p. a. [28]. De estos formulados, dos pertenecen a la categoría toxicológica Ib (altamente peligroso), 154 a la categoría II (moderadamente peligroso), 64 a la categoría III (levemente peligroso) y nueve a la categoría IV (productos que no ofrecen peligro), de acuerdo con los criterios de clasificación y etiquetado de productos fitosanitarios establecidos por el SENASA [28]. Respecto a su toxicidad aguda, la OMS ha clasificado a IMI como un compuesto perteneciente a la Clase II (moderadamente peligroso) [2], mientras que la US. EPA lo ha catalogado como probablemente no carcinogénico para los seres humanos con base en estudios llevados a cabo en roedores [37]. En Argentina, el insecticida IMI ha sido detectado en aguas superficiales de uso mixto (agrícolas y no agrícolas) de la pampa húmeda en concentraciones que oscilan entre 0,003 y 1,5 µg/L [38].

A continuación, presentamos un análisis integrado de datos basados en diversos resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo. El interrogante central que orientó este estudio fue evaluar si algunas de las formulaciones comerciales de plaguicidas más utilizadas en Argentina, basadas en 2,4-D, LCT e IMI, a concentraciones ambientalmente relevantes, inducen daño genético, alteraciones del balance oxidante y efectos neurotóxicos en especies nativas de peces y anfibios representativas de los ecosistemas acuáticos pampeanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Compuestos químicos

Para los estudios se emplearon las siguientes formulaciones: a) herbicida 2,4-D (CAS 94-75-7): formulado comercial DMA® (58,4% 2,4-D, Dow AgroSciences Argentina S.A. Buenos Aires, Argentina); b) insecticida lambdacialotrina (CAS 91465-08-6): microformulado comercial Karate® (25% LCT, Syngenta Agro S.A., Buenos Aires, Argentina); y c) insecticida imidacloprid (CAS 138261-41-3): formulación comercial Punto 35® (30% IMI, Gleba S.A., Buenos Aires, Argentina). Mientras que, Endo III y Fpg fueron adquiridas en New England Biolabs® Inc. (Ipswich, MA), los demás compuestos utilizados fueron adquiridos en Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, EE.UU.).

2. Modelos experimentales

Ejemplares adultos de *C. decemmaculatus* (Jenyns, 1842, Pisces: Poeciliidae) y puestas de *R. arenarum* (Anura: Bufonidae) en estadio de Gosner 9 [39], fueron recolectados en el arroyo San Juan (Parque Provincial Pereyra Iraola, Reserva de la Biósfera, UNESCO, Berazategui, Buenos Aires, Argentina). Los organismos fueron trasladados al laboratorio y aclimatados durante al menos 30 días en acuarios con agua de red declorinada, fotoperiodo 16:8 h luz/oscuridad, temperatura 22 °C y aireación artificial. Los peces y las larvas fueron alimentados diariamente con escamas para peces (TetraFin®, TetraWerke, Melle, Alemania) y hojas de lechuga (*Lactuca sativa*), respectivamente. *R. arenarum* se mantuvo en el laboratorio hasta alcanzar el estadio de Gosner 37 ± 2 [39]. Los parámetros físicos y químicos del agua utilizada en los ensayos fueron: pH 7,5 ± 0,1; oxígeno disuelto 6,3 ± 0,3 mg/L; conductividad 994 ± 8,5 µS/cm, y dureza del agua 143 ± 23,5 mg CaCO3/L.

3. Tratamientos con los agroquímicos

Los tratamientos agudos fueron realizados de manera continua (48 y 96 h) y siguiendo métodos estandarizados propuestos por la U.S. EPA [40, 41], con modificaciones menores establecidas por nuestro grupo de investigación [20, 42]. Mientras que, los peces fueron expuestos a concentraciones de 252, 504 y 756 mg/L de 2,4-D contenido en el formulado DMA®, durante 48 y de 96 h y de 0,175; 0,35 y 1 mg/L de IMI contenido en el formulado Punto 35® durante 96 h; los anfibios fueron tratados con una concentración ambiental de 0,1 µg/L de LCT en el microformulado Karate® durante 48 y 96 h de exposición. Luego de los tratamientos, el sacrificio de los ejemplares se realizó siguiendo los criterios de la Sociedad Americana de Ictiólogos y Herpetólogos [43]. A fin de minimizar el sufrimiento, los ejemplares fueron adormecidos por inmersión en agua helada (2-4°C) [43]. De cada ejemplar, se obtuvo 20 µl de sangre mediante un corte transversal por detrás del opérculo. La sangre fue diluida en 1 ml de PBS, centrifugada (2000 rpm, 9 min) y luego usada en los ensayos de genotoxicidad. El resto del ejemplar se congeló para ser usado en la determinación de los biomarcadores enzimáticos y no enzimáticos y de neurotoxicidad. Todos los experimentos se realizaron por triplicado y en simultáneo para cada punto experimental.

4. Ensayos de genotoxicidad

Ensayo Cometa (EC)

Se utilizó la variante alcalina del EC descripta por Singh et al. [44] con modificaciones menores establecidas por nuestro grupo de investigación [20, 42]. Luego del procesamiento y coloración, se analizaron 100 nucleoides en un microscopio Olympus BX50 equipado con los filtros adecuados y se estimó el índice de daño genético [45]. Los niveles de daño oxidativo en el ADN se cuantificaron empleando la variante alcalina del EC modifica-

do con endonucleasas de restricción, según lo descripto por Collins et al. [46] y Guilherme et al. [47], con algunas modificaciones menores establecidas por nuestro grupo de investigación [10].

Análisis de las frecuencias de MN y de otras anormalidades nucleares

Se determinó en eritrocitos circulantes luego de 96 h de tratamiento y siguiendo recomendaciones previamente propuestas [45]. Se analizaron 1500 eritrocitos por cada ejemplar y los datos fueron expresados como el número total de MN/1000 células analizadas. La identificación de los MN y de otras anormalidades nucleares se realizó siguiendo los criterios reportados previamente [5, 20, 42, 45].

5. Biomarcadores enzimáticos, no enzimáticos y de neurotoxicidad

Al momento de realizar la medición, las muestras fueron descongeladas, pesadas y los siguientes biomarcadores enzimáticos fueron determinados: a) catalasa (CAT, EC1.11.1.6) fue medida siguiendo el método propuesto por Baudhuin et al. [48]; b) glutatión-S-transferasa (GST, EC2.5.1.18) fue determinada siguiendo el protocolo propuesto por Habig et al. [49]; c) glutatión (GSH) fue determinado utilizando el método descrito por Ellman [50] y d) el contenido de proteínas en tejido (PT) fue determinado de acuerdo a Lowry et al. [51] usando albúmina de suero bovino como estándar. La determinación de AChE fue realizada según el método de Ellman et al. [50].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios llevados a cabo por nuestro grupo de trabajo evaluaron la toxicidad aguda del herbicida 2,4-D en ejemplares adultos del pequeño pez neotropical *C. decemmaculatus* y que forma parte de la ictiofauna habitual de la región pampeana. Los ejemplares fueron expuestos al formulado comercial DMA® basado en la sal dimetilamina del 2,4-D. Se trata de un herbicida de uso extendido en la agricultura, empleado para el control de malezas en cultivos de relevancia económica como trigo, maíz, sorgo, caña de azúcar, así como en pasturas y sistemas forrajeros. Los resultados mostraron que DMA® resultó moderadamente tóxico para *C. decemmaculatus* con una CL50 96 h = 1.008 mg/L [42]. Para los ensayos de genotoxicidad se emplearon concentraciones en un rango comprendido entre 252-756 mg/L de 2,4-D. Los resultados mostraron un incremento significativo de la frecuencia de MN, de otras anormalidades nucleares al igual que la inducción significativa de daño primario en el ADN [42]. En relación a los resultados del EC, se observó un aumento significativo con respecto a los valores control en el porcentaje de nucleoides dañados y en el índice de daño genético (IDG) para el formulado en base a 2,4-D en el rango de concentraciones de 252-756 mg/L, luego de 48 y de 96 h de exposición. Posteriormente, se empleó la modificación del EC con enzimas de restricción por tratamiento con endonucleasas Endo III y Fpg, enzimas que detectan oxidación de bases pirimidínicas y púricas, respectivamente. El EC modificado con enzimas de restricción puso en evidencia que las células de los peces que recibieron un post-tratamiento con la enzima Fpg mostraron un aumento significativo del daño oxidante neto, revelando que 2,4-D ejerce efecto en el ADN mediante la oxidación de purinas [52]. Por otro lado, las muestras que recibieron el post tratamiento con Endo III no evidenciaron diferencias significativas respecto al grupo control [52]. Por otra parte, se evaluó la posible respuesta antioxidante inducida por 2,4-D empleando biomarcadores enzimáticos y no enzimáticos como la detección de variaciones en los niveles de CAT, GST y GSH al igual que la actividad AChE. Los resultados evidenciaron que las actividades de CAT y GST aumentaron significativamente con respecto a valores control luego de 48 y 96 h de exposición [52]. Por su parte, la actividad de GSH mostró una disminución significativa únicamente al cabo de 96 h de exposición con el formulado 2,4-D. Adicionalmente, los niveles de AChE, como biomarcador de neurotoxicidad, revelaron una reducción significativa a las 96 h de exposición, pero no en tratamientos de 48 h [52].

En conjunto, los resultados obtenidos demuestran que el formulado comercial DMA® basado en 2,4-D ejerce una toxicidad aguda significativa sobre ejemplares adultos de *C. decemmaculatus*, evidenciada por la inducción de daño genético, estrés oxidante y alteraciones neurotóxicas. Estos resultados confirman la evidencia previa que existe sobre los efectos adversos del 2,4-D y destacan la necesidad de controlar tanto el uso intensivo como aplicabilidad del mismo como parte de estrategias de control y monitoreo de su utilización. Nuestros resultados destacan los efectos perjudiciales que experimentan los organismos no blanco, aun cuando estos productos son considerados seguros bajo las condiciones de uso recomendadas por las empresas que los comercializan.

Por otra parte, se evaluó la toxicidad aguda del piretroide LCT en larvas premetamórficas de *R. arenarum* de amplia distribución en Sudamérica. Estos anfibios son organismos que presentan un ciclo de vida bifásico en el cual huevos y larvas dependen del medio acuático y posteriormente, continúan su desarrollo en el medio terrestre [53]. Las larvas en el estadio de Gosner 37 + 2 fueron expuestas a la microformulación comercial Karate® en base a LCT de manera aguda durante 48 y 96 h. Los resultados mostraron un incremento significativo de la frecuencia de MN, de otras anormalidades nucleares al igual que la inducción significativa de daño primario en

el ADN [54]. En relación a los resultados del EC, se observó que la genotoxicidad inducida por la concentración ambientalmente relevante de 0,1 µg/L de LCT en larvas de *R. arenarum*, demostraron que el piretroide fue capaz de ejercer daño significativo en la hebra de ADN tras una exposición aguda. Cuando se analizaron los resultados de los biomarcadores enzimáticos y no enzimáticos de estrés oxidante se observó que la actividad de la enzima CAT aumentó significativamente en los individuos expuestos durante 48 h, mientras que, en los de 96 h, si bien también se observó un aumento de su actividad, la misma no resultó significativa estadísticamente [54]. La actividad de GSH en larvas expuestas durante 48 h disminuyó cuando se comparó con el grupo control, pero la misma no fue significativa, mientras que en las larvas expuestas durante 96 h se observó una elevación significativa en la actividad de GSH. Por último, se observó un incremento significativo en la actividad de GST a las 48 h de tratamiento con Karate®, mientras que a las 96 h no hubo modificaciones significativas en la actividad de la enzima [54].

Los resultados obtenidos demuestran que el microformulado comercial Karate® basado en LCT ejerce una toxicidad aguda significativa en estadios premetamóficos de *R. arenarum*, evidenciada por la inducción de daño genético y cambios significativos en el estatus oxidante modificando los niveles de CAT, GSH y GST. Los resultados confirman su potencial genotóxico y resaltan que el insecticida piretroide debe ser considerado como un agente inductor de inestabilidad genómica en la molécula de ADN. Sin embargo, evaluaciones realizadas por la FAO y la OMS [55] a partir de la estimación del perfil toxicológico del insecticida han concluido que LCT posee un bajo perfil genotóxico. Sin embargo, nuestros resultados evidencian la marcada genotoxicidad independientemente del tiempo de exposición empleado.

En otras investigaciones realizadas por nuestro grupo de investigación, se evaluó la toxicidad aguda del insecticida IMI en ejemplares de *C. decemmaculatus* tratados con la formulación comercial Punto 35® (30% IMI). Se empleó la variante alcalina del EC utilizando eritrocitos circulantes a partir de muestras sanguíneas de los peces tratados [56]. Para los ensayos de genotoxicidad se evaluó un rango de concentraciones incluyendo 0,175; 0,35 y 1 mg/L del formulado Punto 35® durante 96 h de exposición [56]. Los resultados demostraron que concentraciones bajas de IMI, comparables a las detectadas en ambientes acuáticos contaminados, fueron capaces de ejercer un incremento significativo del daño primario en el ADN [56]. Cuando se analizaron los resultados de los biomarcadores enzimáticos y no enzimáticos de estrés oxidante se observó que la actividad de la enzima CAT aumentó significativamente en los individuos expuestos. Por el contrario, la actividad de GSH no fue alterada cuando se comparó con el grupo control [56].

Los resultados obtenidos demuestran que el formulado comercial Punto 35® basado en IMI ejerce una toxicidad aguda significativa en ejemplares adultos de *C. decemmaculatus*, evidenciada por un incremento significativo del daño primario en el ADN al igual que cambios significativos en el estatus oxidante modificando los niveles de CAT. Debido a los efectos adversos demostrados en la biota silvestre, en la Unión Europea (UE), el IMI ha sido prohibido desde 2013, prohibición que aun continua en vigencia [57]. Comprender los impactos nocivos del IMI en peces y otras especies acuáticas es fundamental para formular estrategias que permitan mitigar su toxicidad y promover el desarrollo de plaguicidas más seguros y menos tóxicos que protejan no solo a los ambientes acuáticos sino a los organismos que accidentalmente puedan estar expuestos a este contaminante.

CONSIDERACIONES FINALES

En conjunto, los resultados obtenidos demuestran que los formulados comerciales basados en 2,4-D, LCT e IMI ejercen efectos tóxicos significativos sobre organismos acuáticos no blanco, evidenciados por la inducción de daño genético, alteraciones en el estado oxidante y, en algunos casos, efectos neurotóxicos. Los plaguicidas evaluados afectan procesos celulares fundamentales bajo condiciones de exposición aguda y a concentraciones ambientalmente relevantes. Estos hallazgos confirman y amplían la evidencia existente acerca de los efectos adversos de diversos plaguicidas ampliamente utilizados en la agricultura moderna, resaltando que los organismos no blanco pueden verse significativamente afectados aun cuando dichos productos sean considerados seguros bajo las condiciones de uso recomendadas. En este contexto, resulta fundamental fortalecer las estrategias de monitoreo y evaluación ecotoxicológica de formulaciones comerciales, promoviendo el desarrollo y la implementación de alternativas eficaces y ambientalmente más seguras que permitan compatibilizar la productividad agrícola con la protección de los ecosistemas y la conservación de la biodiversidad. En este sentido, la implementación de políticas públicas orientadas a fortalecer la regulación, promover el conocimiento técnico y garantizar el uso responsable de agroquímicos resulta fundamental para mitigar estos impactos.

AGRADECIMIENTOS

Financiado por la Universidad Nacional de La Plata (Subsidios N° 11/N1014 y 1047), la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 2021-0773) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (PIP 0306) de Argentina.

ASPECTOS ÉTICOS

Las capturas de los animales se realizaron con la autorización de la Dirección de Flora y Fauna de la Provincia de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina, códigos 22500-22339/13 y 2023-34047574). Los procedimientos y protocolos que involucraron animales fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CICUAE) de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata (La Plata, Buenos Aires, Argentina) bajo los protocolos números 001.02.2022 y 019.07.2024.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] D. Pimentel, M. Burgess, Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States, Integrated Pest Management, 1 (2014) 47–71.

[2] WHO, World Health Organization recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification, 2019 edition, World Health Organization, (2020).

[3] EU, European Union. The use of pesticides in developing countries and their impact on health and the right to food, Policy Department for External Relations Directorate General for External Policies of the Union, PE 653.622. (2021) 1-56.

[4] T.K. Udeigwe, J. Teboh, P. Eze, M. Stietiya, V. Kumar, J. Hendrix, H. Mascagni, T. Ying, T. Kandakji, Implicaciones de las principales prácticas de producción de cultivos en la calidad ambiental y la salud humana, Revista de Gestion Ambiental, R151 (2015) 267-279.

[5] M. Fenech, The *in vitro* micronucleus technique, Mutat Res 455 (2000) 81-95.

[6] A. Collins, G. Koppen, V. Valdiglesias, M. Dusinska, M. Kruszewski, P. Møler, E. Rojas, A. Dhawan, I. Benzie, E. Coskun, M. Moretti, G. Speit, S. Bonassi, The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: The ComNet Project, Mutat Res, 759 (2014) 27-39.

[7] A.R. Collins, M. Ai-guo, S.J. Duthie, The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human cells, Mutat Res, 336 (1995) 69-77.

[8] A. Azqueta, A.R. Collins, The essential comet assay: acomprehensive guide to measuring DNA damage and repair, Arch Toxicol, 87 (2013) 949-968.

[9] S. Soloneski, M.L. Larramendy, The use of the Ten spotted live-bearer fish *Cnesterodon decemmaculat*us (Jenyns, 1842) (Pisces, Poeciliidae) in the genotoxic evaluation of environmental pollutants, in: M.L. Larramendy (Ed.) Ecotoxicology and Genotoxicology - Non-tradiational Aquatic Models, Cambridge, 2017, pp. 327-344.

[10] J.M. Pérez-Iglesias, C. Ruiz de Arcaute, G.S. Natale, S. Soloneski, M.L. Larramendy, Evaluation of imazethapyr-induced DNA oxidative damage by alkaline Endo III- and Fpg-modified single-cell gel electrophoresis assay in *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae), Ecotoxicol Environ Saf, 142 (2017) 503-508.

[11] F.G. Iturburu, M.F. Simoniello, S. Medici, A.M. Panzeri, M.L. Menone, Imidacloprid causes DNA damage in fish: clastogenesis as a mechanism of genotoxicity, Bull Environ Contam Toxicol 100 (2018) 760-764.

[12] J. Williamson, C.M. Hughes, G. Burke, G.W. Davison, A combined γ-H2AX and 53BP1 approach to determine the DNA damage-repair response to exercise in hypoxia, Free Radical Biology and Medicine, 154 (2020) 9-17.

[13] N. Kager, F. Ferk, M. Kundi, K. Wagner, M. Mišík, S. Knasmüller, Prevention of oxidative DNA damage in inner organs and lymphocytes of rats by green tea extract, European Journal of Nutrition, 49 (2010) 227-234.

[14] D.R. Livingstone, Contaminant-stimulated reactive oxygen species production and oxidative damage in aquatic organisms, Marine pollution bulletin, 42 (2001) 656-666.

[15] M. Ávila–Vazquez, Agricultura tóxica y pueblos fumigados en Argentina, +E: Revista De Extensión Universitaria, 4 (2014).

[16] FAO, Pesticides Use, Pesticides Trade and Pesticides Indicators. Global, Regional and Country Trends, 1990–2020, in: FAO (Ed.) FAOSTAT analytical briefs, Roma, Italia, 2022, pp. 13.

[17] CASAFE, Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes. Guía online de productos fitosanitarios. https://www.casafe.org/publicaciones/guia-de-productos-fitosanitarios/. Último acceso Marzo 2026, (2026).

[18] USEPA, Basic information about pesticide ingredients. https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/basic-information-about-pesticide-ingredients Último acceso Mayo 2026, (2026).

[19] V.P. Kalyabina, E. Esimbekova, K. Kopylova, V.A. Kratasyuk, Pesticides: formulants, distribution pathways and effects on human health – a review, Toxicol. Rep., 8 (2021) 1179–1192.

[20] N. Nikoloff, G.S. Natale, D. Marino, S. Soloneski, M.L. Larramendy, Flurochloridone-based herbicides induced genotoxicity effects on *Rhinella arenarum* tadpoles (Anura: Bufonidae), Ecotoxicol Environ Saf, 100 (2014) 275-281.

[21] J.M. Pérez-Iglesias, S. Soloneski, N. Nikoloff, G.S. Natale, M.L. Larramendy, Toxic and genotoxic effects of the imazethapyr-based herbicide formulation Pivot H® on montevideo tree frog *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae), Ecotoxicol Environ Saf, 119 (2015) 15-24.

[22] S. Soloneski, N. Nikoloff, M.L. Larramendy, Analysis of possible genotoxicity of the herbicide flurochloridone and its commercial formulations: Endo III and Fpg alkaline comet assays in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells, Mutat Res, 797 (2016) 46-52.

[23] J.M. Pérez-Iglesias, C. Ruiz de Arcaute, N. Nikoloff, L. Dury, S. Soloneski, G.S. Natale, M. Larramendy, The genotoxic effects of the imidacloprid-based insecticide formulation Glacoxan Imida on Montevideo tree frog *Hypsiboas pulchellus* tadpoles (Anura, Hylidae), Ecotoxicol Environ Saf, 104 (2014) 120-126.

[24] R. Mesnage, M.N. Antoniou, Ignoring Adjuvant Toxicity Falsifies the Safety Profile of Commercial Pesticides, Frontiers in Public Health, Volume 5 - 2017 (2018).

[25] C. Cox, M. Surgan, Unidentified inert ingredients in pesticides: implications for human and environmental health, Environ Health Perspect, 114 (2006) 1803-1806.

[26] Y. Song, Insight into the mode of action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) as an herbicide, Journal of Integrative Plant Biology, 56 (2014) 106–113.

[27] USEPA, Pesticides industry sales and usage 2008-2012 market estimates. EPA´s Pesticide Program, United States Environmental Protection Agency, (2017).

[28] SENASA, Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. Vademecum. https://aps2.senasa.gov.ar/vademecum/app/publico. Último acceso Marzo 2026, 2026.

[29] USEPA, Chemicals evaluated for carcinogenic potential, Unites States Environmental Protection Agency2005, pp. 33.

[30] IARC, DDT, lindane, and 2,4-D, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 113 (2016) 126.

[31] WHO, Guidelines for Drinking-water Quality, 1 (2011) 668.

[32] HSE, Health Service Executive. Pesticides in drinking water, National Drinking Water Group, (2018) 1-10.

[33] NPIC, National Pesticide Information Center. Lambda-cyhalothrin, General Fact Sheet, (2001) 1-6.

[34] L.M. He, J. Troiano, A. Wang, K. Goh, Environmental chemistry, ecotoxicity, and fate of lambda-cyhalothrin, in: D.M. Whitacre (Ed.) Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Springer New York, New York, 2008, pp. 71-91.

[35] T.M. Mac Loughlin, M.L. Peluso, D.J.G. Marino, Multiple pesticides occurrence, fate, and environmental risk assessment in a small horticultural stream of Argentina, Science of The Total Environment, 802 (2022) 149893.

[36] USEPA, Imidacloprid: Proposed Interim Registration Review Decision, Case Number 7605 EPA-HQ-OPP-2008-0844, (2020).

[37] NPIC, Imidacloprid: Pesticide Tolerances for Emergency Exemptions, Fed. Regist., 70 (2005) 59268-59276.

[38] D.J. Pérez, F.G. Iturburu, G. Calderon, L.A.E. Oyesqui, E. De Gerónimo, V.C. Aparicio, Ecological risk assessment of current-use pesticides and biocides in soils, sediments and surface water of a mixed land-use basin of the Pampas region, Argentina, Chemosphere, 263 (2021) 128061.

[39] K.L. Gosner, A simplified table for staging anuran embryos and larvae with notes on identification, Herpetologica, 16 (1960) 183-190.

[40] USEPA, Methods for acute toxicity tests with fish, macroinvertebrates, and amphibians, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 660/3-75-009 (1975) 62.

[41] USEPA, United States Environmental Protection Agency. Methods for measuring the acute toxicity of effluents and receiving waters to freshwater and marine organisms. Fifth edition, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 821-R-02-012 (2002).

[42] C. Ruiz de Arcaute, S. Soloneski, M.L. Larramendy, Toxic and genotoxic effects of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-based herbicide on the Neotropical fish *Cnesterodon decemmaculatus*, Ecotoxicol Environ Saf, 128 (2016) 222-229.

[43] S.J. Beaupre, E.R. Jacobson, H.B. Lillywhite, K. Zamudio, Guidelines for use of live amphibians and reptiles in field and laboratory research, 1 (2004) 1-42.

[44] N.P. Singh, Microgel electrophoresis of DNA from individual cells: principles and methodology, in: G.P. Pfeifer (Ed.) Technologies for Detection of DNA Damage and Mutations, Plenum Press, New York, 1996, pp. 3-24.

[45] T. Cavaş, S. Könen, Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay, Mutagenesis, 22 (2007) 263-268.

[46] A.R. Collins, M. Duŝinská, G.M. Gedik, R. Ŝtětina, Oxidative damage to DNA:do we have a reliable biomarker?, Environ Health Perspect, 104 (1996) 465-469.

[47] S. Guilherme, I. Gaivão, M.A. Santos, M. Pacheco, DNA damage in fish (*Anguilla anguilla*) exposed to a glyphosate-based herbicide – Elucidation of organ-specificity and the role of oxidative stress, Mutation Research, 743 (2012) 1-9.

[48] P. Baudhuin, H. Beaufy, Y. Rahman-Li, O.Z. Sellinger, R. Wattiaux, P. Jacques, C. De Duve, Tissue fractionation studies. 17. Intracellular distribution of monoamine oxidase, alanine aminotransferase, D-amino acid oxidase and catalase in rat liver tissue, Biochemistry Journal, 92 (1964) 179-184.

[49] W.H. Habig, M.J. Pabst, W.B. Jakoby, Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation., Journal of Biological Chemistry, 249 (1974) 7130-7139.

[50] G.L. Ellman, Tissue sulfhydryl groups, Arch Biochem Biophys,, 82 (1959) 70-77.

[51] O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randal, Protein measurement with the Folin phenol reagent, Journal of Biological Chemistry, 193 (1951) 265-275.

[52] C. Ruiz de Arcaute, N.A. Ossana, J.M. Pérez-Iglesias, S. Soloneski, M.L. Larramendy, Auxinic herbicides induce oxidative stress on *Cnesterodon decemmaculatus* (Pisces: Poeciliidae), Environmental Science and Pollution Research, 26 (2019) 20485-20498.

[53] F.G. Jara, M.E. Cuello, C.A. Úbeda, Afrontando el invierno: la rana de ceja corta se reproduce y desarrolla en condiciones climáticas adversas, Macroscopia, 8 (2019) 16-21.

[54] M.R.R. Laborde, C. Ruiz de Arcaute, S. Soloneski, Environmentally relevant lambda-cyhalothrin concentration induces genotoxicity and oxidative stress in the early life stages of *Rhinella arenarum*, Environ Toxicol, In press (2026).

[55] FAO, WHO, Pesticide residues in food: 2007, Toxicological evaluations, sponsored jointly by FAO and WHO, with the support of the International Programme on Chemical Safety, joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group, Geneva, Switzerland, 18-27 September 2007, (2009).

[56] C. Ruiz de Arcaute, M.R.R. Laborde, S. Soloneski, M.L. Larramendy, Do environmentally relevant concentrations of the neonicotinoid insecticide imidacloprid induce DNA damage and oxidative stress on *Cnesterodon decemmaculatus* (Jenyns, 1842)?, Environ Toxicol Pharmacol, (2023).

[57] UE, Tribunal General de la Unión Europea. Disponible en: https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-05/cp180068es.pdd, (2018).

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 29-37; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

EFECTO GENOTÓXICO DE ANTIPARASITARIOS SELECCIONADOS EN *Caiman latirostris*

GENOTOXIC EFFECTS OF SELECTED ANTIPARASITIC DRUGS IN *Caiman latirostris*

Odetti L.M.[1,2], López González E.C.[2,3], Lorenzi A.C.[1], Simoniello M.F.[1], Poletta G.L.[1,2]

[1] Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, FBCB-UNL. Ciudad Universitaria - Paraje El Pozo S/N (3000), Santa Fe, Argentina.

[2] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Godoy Cruz 2290 (C1425FQB) CABA, Argentina.

[3] Lab. de Ecología Molecular Aplicada (LEMA) - Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral-UNL/CONICET), R.P. Kreder 2805 (3080), Esperanza, Santa Fe, Argentina.

Corresponding author:
Gisela Poletta
gpoletta@fbcb.unl.edu.ar

ORCID 0000-0003-2375-8319

Cite this article as:

Odetti L.M., López González E.C., Lorenzi A.C., Simoniello M.F., Poletta G.L. 2026. GENOTOXIC EFFECTS OF SELECTED ANTIPARASITIC DRUGS IN *Caiman latirostris*. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 29-37.

Received: 05/01/2026

Revised version received: 07/20/2026

Accepted: 07/21/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.03

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

El yacaré overo (*Caiman latirostris*) es un reptil autóctono del centro-norte de Argentina y otros países de Sudamérica. Sus poblaciones se ven afectadas por la pérdida y modificación del hábitat debido a la expansión agropecuaria. La intensificación ganadera introdujo un mayor uso de drogas de uso veterinario, especialmente antiparasitarios (APs). Estos compuestos pueden contaminar suelos y cuerpos de agua cercanos, representando un riesgo para los caimanes. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos genotóxicos potenciales de las formulaciones comerciales de albendazol, fenbendazol e ivermectina en juveniles de *C. latirostris*. Se realizó una exposición subcrónica durante dos meses a 48 individuos que fueron distribuidos equitativamente en 4 tratamientos (12 individuos en cada grupo): Control Negativo (CN) tratado con agua potable; un grupo expuesto a albendazol (Zoovet 3,8% -20 ng/mL), otro a fenbendazol (Zoovet 5% - 20 ng/mL) y un grupo expuesto a ivermectina (Zoovet 1% - 10 ng/mL). Al finalizar el ensayo se tomaron muestras de sangre a todos los individuos para evaluar genotoxicidad a través de la prueba de micronúcleo y otras anormalidades nucleares, y del ensayo cometa. Los resultados indicaron un daño en el ADN significativamente mayor en los individuos expuestos a ivermectina en comparación con el CN. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los marcadores de genotoxicidad en los grupos expuestos. Este es el primer estudio en evaluar los posibles efectos genotóxicos de los AP en esta especie de reptil. Los resultados obtenidos nos alertan sobre el potencial impacto de la ivermectina en nuestros ecosistemas.

Palabras clave: cocodrilianos, contaminación ambiental, drogas de uso veterinario, avermectinas, benzimidazoles

ABSTRACT

The broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*) is a reptile native to north-central Argentina and other countries in South America. Many populations are affected by habitat loss and modification associated with agricultural expansion. Livestock intensification has led to increased use of veterinary products, particularly antiparasitic drugs (APDs). These compounds may contaminate nearby soil and water bodies, posing a potential risk to caimans. The aim of this study was to evaluate the potential genotoxic effects of commercial formulations of albendazole, fenbendazole, and ivermectin in juvenile *C. latirostris*. A subchronic exposure was conducted over two months using 48 individuals, which were distributed into four treatments (12 individuals per group): a Negative Control (NC) treated with drinking water; a group exposed to albendazole (Zoovet 3.8%– 20 ng/mL), another exposed to fenbendazole (Zoovet 5% – 20 ng/mL) and a group exposed to ivermectin (Zoovet 1% –10 ng/mL). At the end of the experiment, blood samples were collected from all individuals to assess genotoxicity through the micronucleus and nuclear abnormalities tests, as well as the comet assay (CA). The CA revealed significantly higher DNA damage in caimans exposed to ivermectin compared to NC. No significant differences were found for the other genotoxicity biomarkers in any of the exposed groups. This is the first study to assess the potential genotoxic effects of APDs in this reptile species. These findings highlight the potential environmental impact of ivermectin on ecosystems.

Key words: crocodiles, environmental contamination, veterinary pharmaceuticals, benzimidazoles, avermectins

INTRODUCTION

In Argentina, the expansion of the agricultural frontier resulted in the loss and degradation of natural habitats and led to a significant shift in land use (Gaona *et al.,* 2019). At the same time, cattle production was transformed and intensified to increase profitability. Consequently, traditional pastoral systems were replaced by intensive feedlot systems or semi-intensive systems supplemented with pasture (Pordomingo, 2013). This practice, along with a greater concentration of livestock in areas with high environmental fragility, favors disease transmission, thus generating new sanitary requirements such as increasing the use of antiparasitic drugs (APDs) (Miranda, 2014). APDs are broad-spectrum veterinary drugs that are routinely used in livestock farming to control parasites (both internal and external; Boxall, 2010). Furthermore, intensive livestock operations are characterized by poor infrastructure and low investment, with compacted earthen floors that allow contaminants to seep into groundwater (Pordomingo, 2013; Salahuddin and Shaharyar, 2017). Consequently, APDs can be released into the environment and impact organisms inhabiting areas affected by livestock activities (Mesa *et al.,* 2020). Among the most used PADs are benzimidazoles (e.g. albendazole and fenbendazole) and avermectins (e.g. ivermectin). Specifically, albendazole and fenbendazole are broad-spectrum systemic anthelmintics and are therefore commonly used against cestodes, nematodes, and acanthocephalans (Dar *et al.,* 2018). On the other hand, ivermectin is a semisynthetic derivative of avermectin, an macrocyclic lactone, used for the intestinal control of nematodes and ticks (El-Saber Batiha *et al.,* 2020). Although APDs have been used for many years, their environmental impact is largely unknown (Mesa *et al.,* 2020). The original compounds and/or their metabolites are typically excreted in urine and feces and released into the environment in pastures or stored in manure in the soil, eventually reaching nearby waterways through runoff or leaching from surrounding fields. Globally, benzimidazoles and avermectins have frequently been found in the ng/mL range when surface waters were monitored (Iglesias *et al.,* 2012; Ugonna Odo *et al.,* 2020; Belew *et al.,* 2021).

The impact of exposure to APDs drugs on wildlife may be reflected in changes in cellular metabolism. To date, there are few reports on the effects of benzimidazoles and avermectins on native species inhabiting natural areas affected by livestock activities (Ogueji *et al.,* 2020). Among benzimidazoles, Park *et al.* (2009) evaluated the effects of prolonged fenbendazole exposure on molecular and biochemical responses in *Chironomus riparius*. The expression of heat shock protein (*hsp70, hsp40, hsp90*), and cytochrome P450 genes increased significantly at all tested concentrations, whereas glutathione S-transferase activity increased only in organisms exposed to the highest fenbendazole concentration (30 µg/L). Consistent with these findings, fenbendazole has been shown to cause ecotoxic effects in several aquatic organisms, including *Vibrio fischeri*, *Scenedesmus vacuolatus*, *Lemna minor*, and *Daphnia magna*, with the latter being the most sensitive species (48-h EC_{50} = 19 µg/L), underscoring the need to assess its potential chronic effects on aquatic ecosystems (Wagil *et al.,* 2015a). Similarly, Carlsson *et al.* (2018) evaluated whether exposure to APDs, including fenbendazole, affected swimming activity in 6-day-old zebrafish larvae, finding a reduction in swimming activity. Adverse effects have also been reported for avermectins. Mesa *et al.* (2017) exposed aquatic invertebrates (*Ceriodaphnia dubia, Hyalella, and Pomacea*) to different concentrations of ivermectin (22, 50, 458, and 1150 µg/kg) and noted its lethal toxicity in exposed organisms and persistence in sediments over an extended period of time. At the molecular level, Villada-Bedoya *et al.* (2021) reported that ivermectin increased the expression levels of *hsp70* as well as antioxidant capacity in the *Euoniticellus intermedius*. In juvenile *Clarias gariepinus* fish, exposure to ivermectin (0.007, 0.013, and 0.033 mg/L) induced oxidative damage to lipids and altered the activity of antioxidant enzymes (SOD and CAT) in the brain, liver, and gills (Ugonna Odo *et al.,* 2020). On the other hand, Nie *et al.* (2022) evaluated the effects of environmentally relevant concentrations of abamectin (0.02 mg/L and 2 mg/L) on *Eremias argus* lizards following a 30-day exposure and reported increased oxidative stress, alteration in locomotion, and changes in behavior related to predation.

The broad-snouted caiman (Crocodylia, Alligatoridae, *Caiman latirostris*) is one of two native crocodilian species in Argentina, with a range that covers a large region of the north-central part of the country (Larriera *et al.,* 2008). As an ectothermic organism, the caiman has a defined seasonal cycle that depends on two main climatic factors, temperature and precipitation; furthermore, its lifestyle is necessarily associated with water (Poletta *et al.,* 2017). Caiman populations are potentially exposed to complex mixtures of different products used in agricultural activities, including pesticide and APDs formulations, which represent a high risk to the development of embryos and neonates (Poletta *et al.,* 2017). In the long term, these effects could result in a decline in *C. latirostris* populations, potentially altering the food web within its habitat by modifying predator–prey relationships, changing the abundance of certain prey species, and indirectly affecting other trophic levels. Additionally, due to its longevity and strong fidelity to its habitat, *C. latirostris* is considered an excellent sentinel organism for studying and monitoring the consequences of exposure to xenobiotics released into the environment by human activity (Poletta *et al.,*

2009). In previous studies, we have demonstrated that pesticides induce oxidative stress through alterations in the activity of antioxidant enzymes (SOD and CAT), lipid peroxidation, oxidation of nitrogenous bases, and DNA damage in neonates and juveniles of *C. latirostris*, even at concentrations recommended for crop application (Poletta *et al.,* 2017; López González *et al.,* 2021, 2022; Odetti *et al.,* 2020, 2023). Currently, natural populations of caimans have been found in water bodies near facilities where intensive livestock farming takes place; as a result, they may be exposed to residues of the AP drugs used in these systems. However, the potential effects of these drugs on this species, or on any other crocodilian species worldwide, have not yet been studied. Considering this lack of knowledge and the potential toxicity of widely used veterinary products in livestock production, the aim of this study was to evaluate alterations in the genetic material in erythrocytes of *C. latirostris* following sub-chronic exposure to the APDs drugs albendazole, fenbendazole, and ivermectin.



Figure 1. *C. latirostris* yearling (6 months age, 30 cm total length). Picture by Pablo Siroski.

MATERIALS AND METHODS

Animals

The procedures were approved by the Advisory Committee on Research Ethics and Safety (FBCB-UNL), Act No. 1/22 dated March 10, 2022. The animals used in this study were obtained from eggs collected at the Managed Natural Reserve "El Fisco" (30°11′26″S, 61°0′27″W; San Cristóbal Department, Santa Fe, Argentina), a protected natural area (Law 12,930, 2008) covering approximately 1,800 hectares. This area was selected because it is part of the natural distribution of the species and, to date, no agricultural, livestock, or urban activities that could be a source of contamination are carried out there. Moreover, this area has been previously used as a reference (control) site in several studies (Poletta *et al.,* 2008, 2009; Odetti *et al.,* 2020; López González *et al.,* 2021, 2022). The eggs were transported following standard procedures to the facilities of the Center for Rescue, Research and Interpretation of the Fauna "La Esmeralda" (CRIIF, Santa Fe, Argentina), where they were incubated under controlled conditions. After hatching, individuals from each clutch were uniquely identified using a combination of cuts in single and double caudal scutes. The animals were then reared under controlled conditions until the beginning of the experiment (Figure 1) (Poletta *et al.,* 2017; Siroski *et al.,* 2024).

Experimental design and treatments

To evaluate the potential effects of albendazole, fenbendazole, and ivermectin on 6 months old caimans were used, originating from eggs collected at the beginning of the reproductive season in the previously described natural area. An exposure assay by voluntary immersion was conducted following the methodology described for the species by López González *et al.* (2021). Animals from each experimental group were maintained in plastic containers measuring 55 cm in length, 35 cm in width, and 27 cm in height (0.20 m^2 base area). The containers were placed tilted to provide a 60% water and 40% dry surface ratio, with a fixed volume of 4 L (dechlorinated drinking water) and a maximum depth of approximately 15 cm, located inside a heated room (30 ± 2 °C). The temperature of each container was recorded using a HOBO Temp data logger (Onset Computer Corporation, Pocasset, MA, USA) to prevent it from fluctuating outside the previously specified range.

Exposure was performed by voluntary immersion, through the incorporation of the compounds into the water in the containers. The experiment was conducted for 60 days, classified as subchronic (Eaton and Gilbert, 2008), with water and solution changes every 48 hours, coinciding with the cleaning schedule. The specimens were randomly distributed into four experimental groups of 12 animals (each with 2 replicates of 6 individuals, total N=48), leaving them to acclimatize for one week. The treatments were as follows: 1) a negative control (with dechlorinated tap water), without exposure to the drugs, 2) a group exposed to the APD albendazole (Zoovet 3.8% – 20 ng/mL), 3) one exposed to fenbendazole (Zoovet 5% – 20 ng/mL), and 4) one to ivermectin (Zoovet 1% - 10 ng/mL). These concentrations were selected based on a range similar to those reported by various studies under controlled conditions and for environmental residues (Carlsson *et al.,* 2013; Belew *et al.,* 2021; Lozano *et al.,* 2021; Muniz *et al.,* 2023). During the study, the animals were fed three

times a week with a mixture consisting of 50% ground chicken heads and 50% dry reptile pellets, provided *ad libitum* (Odetti *et al.,* 2023). Container cleaning was alternated with feeding days, and APDs solutions were renewed after each water replacement.

Antiparasitics determination

The nominal concentration of APDs in the formulations was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) at Leon Pharma Laboratories. HPLC conditions for Albendazol/Fenbendazol were: temperature: 35°C, injection volume 100 µl, flow volume 0.7 ml/min, wavelength 270 nm, time of running 20 min.; and for Ivermectin were: temperature 30°C, injection volume 100 µl, flow volume 1.4 ml/min, wavelength 254 nm, time of running 20 min. The percentage of recovery was 96.6% for ivermectin, 95.5% for albendazole and 98.8% for fenbendazole.

Biomarkers of genotoxicity

Sampling

At the end of the exposure period, 1 mL of peripheral blood was taken from the spinal vein of each specimen with a heparinized syringe and TERUMO® 25 G x 5/8" (0.5 mm) needle (Myburgh *et al.,* 2014) and immediately used for genotoxicity testing.

Comet assay

The alkaline comet assay (CA) was performed on *C. latirostris* erythrocytes according to the protocol adapted for the species by Poletta *et al.* (2008). All samples were coded for blind analysis, slides were stained with acridine orange and images were analyzed under a fluorescence microscope (Olympus CX 40 equipped with a URFLT 50 excitation filter). Images of 100 randomly selected nucleoids were visually classified into four arbitrary damage categories (1 = slight damage; 2 = moderate damage; 3 = high damage and 4 = extremely high damage) according to tail size and intensity. The DNA damage index (ID = n1 + 2 n2 + 3 n3 + 4 n4) was calculated for each animal, where n is the number of nucleoids in each category (Figure 2) (Poletta *et al.*, 2008).

Micronucleus assay and other nuclear abnormalities

The micronucleus (MN) and other nuclear abnormalities (NAs) tests were performed on *C. latirostris* erythrocytes according to the techniques described by Poletta *et al.* (2008) and Lopez Gonzalez *et al.* (2017). Immediately after sampling, a small amount of blood from each animal was smeared over two slides, fixed with ethanol for 10 min and stained with Giemsa (10%) for 15 min. A total of 1,000 erythrocytes per animal were analyzed under the optical microscope mentioned before at 1000x magnification and the frequencies of MN/NAs were determined (FMN/FNAs: number of cells with MN or other NAs/1000 erythrocytes counted). The NAs were classified in five categories: notched nuclei (NN, appreciable depth into a nucleus that does not contain nuclear material), nuclear buds or "budding" (nuclear evaginations), binucleated cells (BiN, cells undergoing incomplete cell division, with two completely separate nuclei in the same erythrocyte cytoplasm), eccentric nuclei (EN, cells with the nucleus in an abnormal peripheral position), and the sum of total NAs observed (TNAs).

Data analysis

The SPSS 15.0 software for Windows (SPSS, 2019) was used to conduct statistical analysis. All variables were compared for replicates using One-way ANOVA. Since no differences were found among the replicates, the experimental groups were considered as the grouping variable for the analysis. For all the parameters analyzed, mean values ± standard error (SE) were calculated from the data. Variables were tested for normality (Shapiro-Wilk test) and homoscedasticity (Levene's test). Data were analyzed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn–Bonferroni post hoc comparisons when significant differences were detected ($p < 0.05$) for MN, NAs and CA.

RESULTS

The results obtained in the CA showed a significantly higher level of DNA damage in the group treated with ivermectin compared to the control ($p = 0.0291$). In contrast, no significant differences were observed for the benzimidazoles treatments relative to the control (Figure 4).

Regarding the results obtained from the MN and NAs tests, no statistically significant differences were observed between the exposed groups and the control ($p > 0.05$, Table 1).

When results were expressed as percentages relative to negative control, considered as 100%, a higher percentage of DNA damage was observed in all treatments with the CA. Ivermectin showed the highest value, reaching 127.28%, followed by fenbendazole at 116.33% and albendazole at 113.27%. A similar pattern was observed for MN, with all treatments showing values above the NC. The highest value was again recorded in the ivermectin, reaching 282.25%, followed by albendazole at 241.93% and fenbendazole at 220.96%.

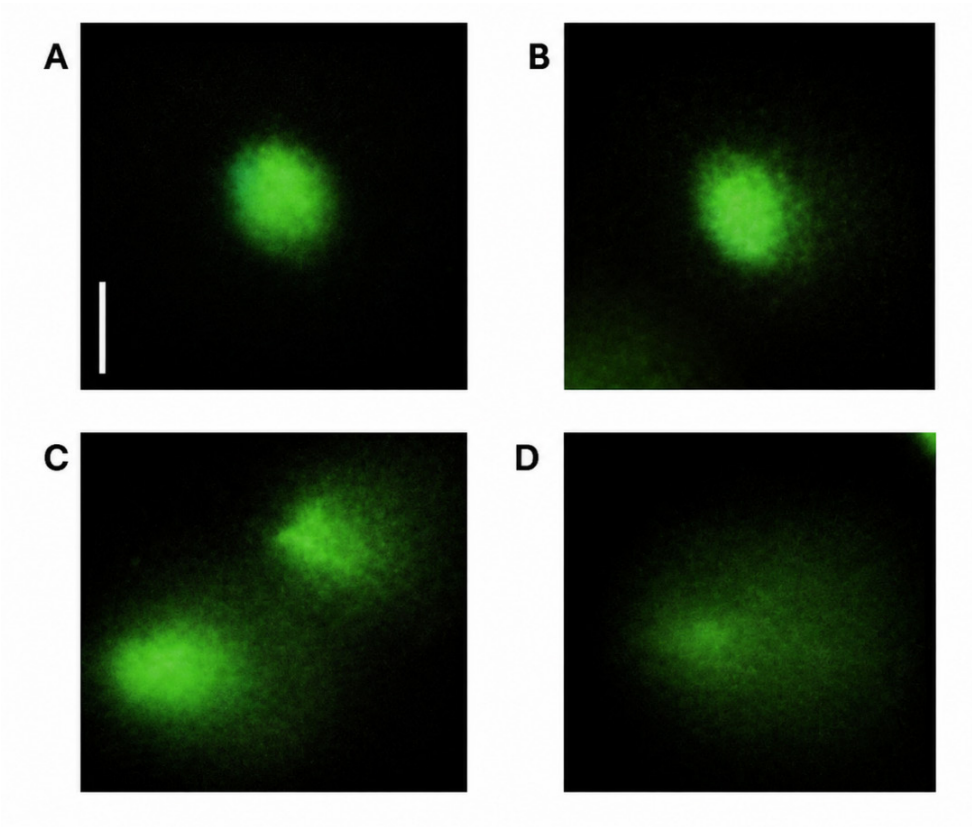


Figure 2. Comet assay visual analysis. Different classes of damage observed in peripheral blood erythrocytes of *Caiman latirostris*. A: class 1; B: class 2; C: class 3; D: class 4. Scale bar = 10 µm.

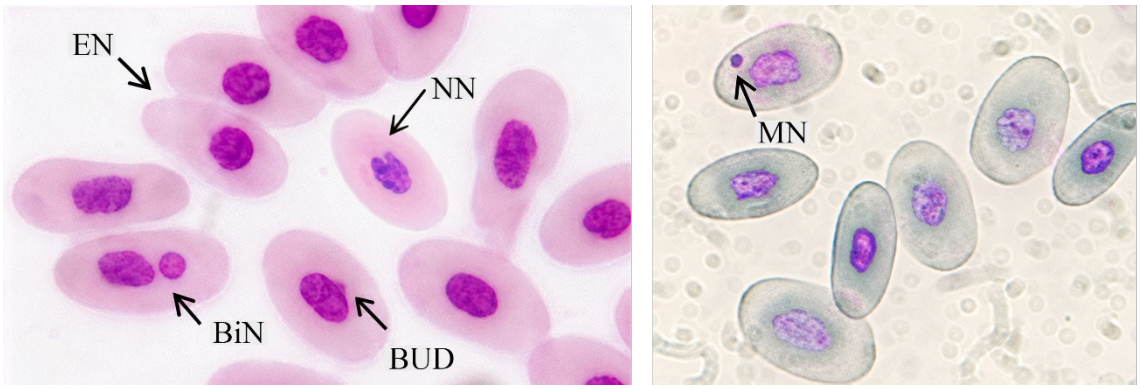


Figure 3. Images of some of the nuclear abnormalities analyzed in peripheral blood erythrocytes of *C. latirostris*. MN: Micronucleus; NN: notched nuclei; Buds: nuclear bud; BiN: binucleated erythrocyte; EN: eccentric nucleus. 1000×.

DISCUSSION

In recent decades, environmental contamination by APDs has emerged as a growing global concern, mainly due to their intensive use in livestock production systems. The presence of these compounds has been reported in several environmental compartments, including surface waters, groundwater, soils, sediments, and biota (Mesa *et al.*, 2020; Lozano *et al.*, 2021; Muniz *et al.*, 2023). This scenario is closely associated with unsustainable anthropogenic practices and may have particularly severe consequences for wildlife (Hooman, 2020). In this context, and considering their widespread application, APDs, together with other contaminants derived from agricultural and livestock activities, are increasingly recognized as relevant stressors for reptile populations exposed to contaminated environments (Sasaki *et al.*, 2015). Among ADPs, albendazole,

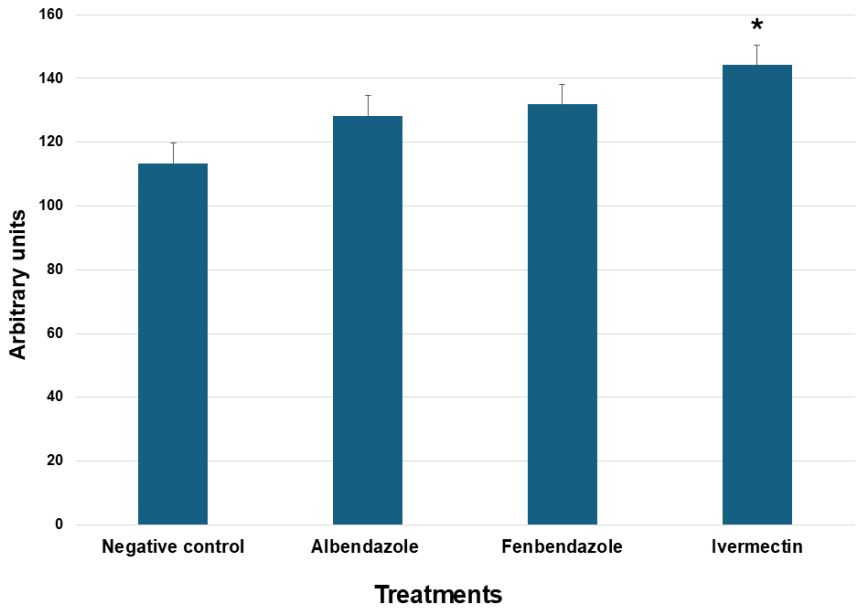


Figure 4. DNA damage index detected by the Comet assay in *Caiman latirostris* hatchlings from different treatments.

fenbendazole and ivermectin, have been reported in different environmental matrices, but the available information on their ecotoxicological effects remains comparatively limited (Wagil *et al.*, 2015b; Muniz *et al.*, 2023).

In north-central Argentina caiman populations face one of the main challenges that has affected many wild species for several years: habitat loss as a consequence of increasing area dedicated to agricultural production. In this sense, land use in the floodplain of the middle Paraná River has changed significantly in recent decades, as the intensification of agriculture has forced the relocation of livestock to marginal sites, increasing livestock density (Quintana *et al.*, 2014). The consequent widespread use of these drugs has raised concerns about the ecotoxicological risks they may generate in environments increasingly impacted by livestock farming activities (Mesa *et al.*, 2020).

To date, the effects of the APDs have not yet been reported in *C. latirostris* or in any other crocodilian species. In this work, yearling caimans were used, because during their first year of life they spend most of their time in the water and typically inhabit shallow water bodies, many of which may be contaminated due to their proximity to crops, feedlot systems, or both, thus acting as sites of discharge and accumulation of substances derived from these activities. Moreover, at this stage of the life cycle, general defense systems are still under development (Poletta *et al.*, 2009; Weir *et al.*, 2010).

Genetic damage caused by different toxic compounds can disrupt normal cellular processes and interact directly or indirectly with DNA, leading to genetic instability (Poletta *et al.*, 2017). The CA is a sensitive, rapid, and simple technique for detecting early stages of DNA damage at the level of an individual cell (Azqueta *et al.*, 2014). It is used to analyze single- and double-strand DNA breaks, alkali-labile sites, DNA–DNA and DNA–protein crosslinks, as well as single-strand breaks associated with DNA repair mechanisms. On the other hand, the increase in the frequency of nuclear abnormalities (MN, Buds, NN, EN and BiN), is considered an early warning marker of clastogenesis and aneugenesis. These structures observed in erythrocytes are thought to represent either fragments of genetic material not incorporated during cell division or damaged DNA that the cell attempts to eliminate through internal repair mechanisms, but which, due to failures or interruptions in exocytosis, remain at the periphery of the nuclear membrane, giving rise to different formations (Harabawy and Mosleh, 2014; Melo *et al.*, 2014). Considering that these biomarkers generally reflect accumulated or persistent genetic damage, the absence of significant differences may be explained by the activation of repair mechanisms that could have reversed the initial damage (not evaluated in this study), an effective mechanism to remove damaged cells from circulation or by the existence of other mechanisms of damage different from those leading to clastogenesis or aneugenesis (Botelho *et al.*, 2015). Recent studies in fish, amphibians, and insects have shown that ivermectin, can induce genetic damage, oxidative stress, alterations in antioxidant enzymes, and changes in the expression of genes encoding heat shock proteins. These studies have been conducted under both controlled conditions (using sublethal concentrations) and field conditions

Table 1. Frequency of micronuclei and other nuclear abnormalities (mean ± SE) observed in erythrocytes of *Caiman latirostris* exposed to ivermectin, albendazole, fenbendazole and negative control.

Experimental group	FMN	Buds	NN	BiN	EN	TNAs
Negative control	0.62 ± 0.26	125.62 ± 17.74	35.5 ± 7.49	0.25 ± 0.25	98.50 ± 14.71	260.50 ± 34.03
Albendazole	1.5 ± 0.65	114.25 ± 12.61	31.87 ± 7.92	0.37 ± 0.18	97.50 ± 16.58	245.50 ± 29.98
Fenbendazole	1.37 ± 0.37	114.25 ± 13.98	32.75 ± 6.27	0.25 ± 0.25	68.62 ± 7.86	217.25 ± 22.49
Ivermectin	1.75 ± 0.36	122.50 ± 12.08	29.75 ± 4.42	0.62 ± 0.32	90.62 ± 14.42	245.25 ± 24.69

MN: Micronucleus; Buds: nuclear bud; NN: notched nuclei; BiN: binucleated erythrocyte; EN: eccentric nucleus; TNAs: total nuclear abnormalities.

(Ogueji *et al.,* 2020; Villada-Bedoya *et al.,* 2021; Lorente *et al.,* 2023; Lozano *et al.,* 2021; Pelusso *et al.,* 2023, 2025). Especially, Peluso *et al.* (2024) evaluated the lethal and sublethal toxicity of glyphosate and ivermectin, both individually and in combination, using environmentally relevant concentrations on *Rhinella arenarum* larvae. The commercial ivermectin formulation (0.00125 mg/L) was more toxic than glyphosate (0.7 mg/L), and combined exposure produced synergistic effects, as well as alterations in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers. This study demonstrated that the simultaneous presence of both compounds in agricultural water bodies may generate negative effects on aquatic organisms. On the other hand, Lozano *et al.* (2024) evaluated the sublethal effects of environmentally relevant concentrations of ivermectin in sediments (2 and 20 µg/kg) on juveniles of *Prochilodus lineatus*. Exposure for 14 days produced alterations in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers in brain, gill, and liver tissues, including decreased reduced glutathione levels and acetylcholinesterase activity.

In Argentina, only a limited number of studies have investigated the presence of APDs in aquatic ecosystems and sediments. Mesa *et al.* (2020) conducted a field study assessing the presence and concentration of ivermectin in two shallow wetlands of the Paraná River subjected to different livestock uses. The maximum concentration of this compound reported in sediments (17.1 µg/kg wet weight) was seven times higher than the values estimated by Liebig *et al.* (2010) for aquatic systems environmentally exposed to APDs residues (2.4 µg/kg wet weight). Peluso *et al.* (2023) studied the lower Paraná River basin, an important agroproductive region where crop cultivation and farming predominate. In this context, they analyzed the impacts of these activities on a stream in Buenos Aires province by evaluating physicochemical parameters (metals, pesticides, and emerging contaminants) and ecotoxicological responses using larvae of *R. arenarum*, a native amphibian species. Among their findings, ivermectin was detected in water samples, although below the quantification limit, while a concentration of 8.03 mg/kg was recorded in sediments. Considering that caimans are species that move through the water column and can even rest on sediments, our findings on the genetic alterations produced by low concentrations of ivermectin in water, are of concern. Similarly, Teglia *et al.* (2025) evaluated the presence of emerging contaminants associated with agricultural and livestock activities along the Salado River (Santa Fe province, Argentina). In this study, compounds such as albendazole, fenbendazole, ciprofloxacin, enrofloxacin, and thiamethoxam were detected. In particular, albendazole and fenbendazole were found in river samples and wastewater at concentrations ranging from 128 to 1,610 ng/L. Particularly for river samples, fenbendazole was detected at a concentration of 967 ng/L, a level much higher than that tested in our study, so it is necessary to continue studying the possible effects of these compounds in wild species at environmentally relevant concentrations.

In this study, a two-month subchronic exposure was conducted using 48 six-month-old individuals. This represents a strength of the experimental design by allowing the assessment of prolonged exposure effects during an early developmental stage. Three APDs were evaluated: albendazole, fenbendazole, and ivermectin. The concentrations used were selected within a range according to environmental residues and also reported in previous studies under controlled conditions (Carlsson *et al.*, 2013; Belew *et al.*, 2021; Lozano *et al.*, 2021; Muniz *et al.*, 2023), thereby providing environmental relevance to the study. Nevertheless, the use of a unique concentration per compound does not allow dose-response relationships to be established so it constitutes a limitation of the study. Another limitation is the lack of information on the effects of mixtures of APDs and pesticides, which remains largely unexplored. Even so, the approach used provides a valuable first experimental approximation for assessing the potential subchronic effects of environmentally relevant APDs in caimans.

Considering the lack of information, the use of *in vivo* assays under controlled exposure conditions allows us to contribute further insights to the integrated assessment of the effects and mechanisms of APDs

toxicity and to draw conclusions about the deleterious effects observed at the organismal level. Besides, they help to identify the most suitable biomarkers for field studies, particularly in terms of their specificity and sensitivity (Carballo and Mudry, 2006). Based on these studies, relevant information can be obtained to inform decisions on how to mitigate the effects on natural populations of *C. latirostris* naturally exposed to various pollutants. Moreover, these evaluations should consider different life stages of the species that present a real risk of exposure under natural conditions. It is also essential to incorporate a battery of biomarkers representing different levels of biological organization in order to provide a comprehensive assessment of the health status of caiman populations and to more accurately evaluate the toxicological effects of APDs (Carballo and Mudry, 2006; Odetti *et al.*, 2023).

In this study, significant genotoxic effects were observed only in the ivermectin treatment, whereas albendazole and fenbendazole did not produce detectable effects under the tested conditions. In this sense, having demonstrated that ivermectin induced DNA damage at concentrations potentially found in the environment, it is considered of great importance to continue investigating the effects of these compounds at wider concentrations and through other biomarkers, to better understand the magnitude of the effects of these APDs on natural populations of *C. latirostris*. This information is essential for informed decision-making regarding the management and conservation not only of this species, but also of the whole ecosystem.

BIBLIOGRAPHY

Azqueta A., Slyskova J., Langie S.A.S., Gaivão O., Collins A. (2014) Comet assay to measure DNA repair: approach and applications. *Front. Genet.* 5: 1–8.

Belew S., et al. (2021) Environmental risk assessment of the anthelmintic albendazole in Eastern Africa, based on a systematic review. Environ. Pollut. 269: 116106.

Botelho R.G., et al. (2015) Atrazine-induced micronuclei in fish erythrocytes. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 69: 577–585.

Boxall A.B. (2010) Veterinary medicines and the environment. Handb. Exp. Pharmacol. 199: 291–313.

Carlsson G., et al. (2013) Toxicity of veterinary pharmaceuticals in zebrafish embryos. Aquat. Toxicol. 126: 30–41.

Carlsson G., et al (2018) Swimming activity in zebrafish larvae exposed to veterinary antiparasitic pharmaceuticals. Environ Toxicol Pharmacol 63:74–77.

Dar S.A., et al. (2018) Determination of benzimidazoles in fish plasma by chromatographic method and their effects on metabolic and antioxidative enzymes activity. Aquaculture 486: 57–63.

Eaton D.L., Gilbert S.G. (2008) Principles of toxicology. En: Klaassen C.D. (Ed.), Casarett & Doull's Toxicology. McGraw-Hill, New York: 1–107.

El-Saber Batiha G., et al. (2020) Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. Pharmaceuticals 13: 1.

Gaona L., et al. (2019) Estimating the risk of groundwater contamination and environmental impact of pesticides in an agricultural basin in Argentina. Int. J. Environ. Sci. Technol. 16: 6657–6670.

Harabawy A.S.A., Mosleh Y.Y.I. (2014) Role of antioxidants against heavy metal genotoxicity in fish. Ecotoxicol. Environ. Saf. 104: 28–35.

Hong Y., et al. (2020) Abamectin induces oxidative stress and genotoxic damage in fish. Aquat. Toxicol. 225: 105528.

Hooman A. (2020) Investigating energy use, environment pollution and economic growth in developing countries. Environ. Clim. Technol.: 275–293.

Iglesias A., et al. (2012) Detection and quantitative analysis of 21 veterinary drugs in river water using high-pressure liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Environ. Sci. Pollut. Res. 19: 3235–3249.

Larriera A., et al. (2008) Estado actual de los programas de conservación del género Caiman. En: Castroviejo J., et al. (Eds.), Contribución al conocimiento del género Caiman. Sevilla, España: 139–179.

Liebig M., et al. (2010) Environmental risk assessment of ivermectin: a case study with a veterinary pharmaceutical. Integr. Environ. Assess. Manag. 6: 567–587.

López González E.C., et al. (2021) Biomarkers of genotoxicity, immunotoxicity and oxidative stress in *Caiman latirostris*. Environ. Adv. 5: 100114.

López González E.C., et al. (2022) A comprehensive approach using multiple biomarkers in *Caiman latirostris*. Heliyon 8: e08667.

Lorente M., et al. (2023) Ivermectin bioaccumulation in Culex pipiens. Chemosphere 322: 138106.

Lozano I.E., et al. (2021) Ivermectin effects in *Prochilodus lineatus*. Sci. Total Environ. 800: 149515.

Lozano I.E., et al. (2024) Effects of ivermectin-contaminated sediments in fish. Environ. Sci. Pollut. Res. 31: 45425–45440.

Melo K.M., et al. (2014) Aneugenic action of rotenone in fish demonstrated by FISH. Mutagenesis 29: 215–219.

Mesa L.M., et al. (2017) Aquatic toxicity of ivermectin in cattle dung assessed using microcosms. Ecotoxicol. Environ. Saf. 144: 422–429.

Mesa L.M., et al. (2020) Concentration and environmental fate of ivermectin in floodplain wetlands: An ecosystem approach. Sci. Total Environ. 706: 135692.

Miranda A., et al. (2014) Sanidad en el feedlot. INTA, disponible online.

Muniz D.H.F., et al. (2023) Ecotoxicity of macrocyclic lactones and benzimidazoles in aquatic organisms. Environ. Sci. Pollut. Res. 30: 54257–54279.

Myburgh J.G., et al. (2014) Anatomy and use of venous sinus in crocodiles. J. S. Afr. Vet. Assoc. 85: 1–10.

Nie Y., et al. (2022) Combined effects of abamectin and temperature on physiology and behavior of lizards (*Eremias argus*). Sci. Total Environ. 837: 155794.

Odetti L.M., et al. (2020) Genotoxicity and oxidative stress in *Caiman latirostris* hatchlings exposed to pesticides. Ecotoxicol. Environ. Saf. 193: 110312.

Odetti L.M., et al. (2023) Effects of pesticide exposure on stress response genes in *Caiman latirostris*. Environ. Toxicol. Pharmacol. 97: 104014.

Ogueji E.O., et al. (2020) Oxidative stress, biochemical and antioxidant responses in *Clarias gariepinus* exposed to ivermectin. Environ. Sci. Pollut. Res. 27: 16806–16815.

Park K., et al. (2009) Ecotoxicological multilevel evaluation of the effects of fenbendazole exposure to *Chironomus riparius* larvae. Chemosphere 77:359–367.

Peluso J., et al. (2023) Metals, pesticides and emerging contaminants in agricultural water bodies. Environ. Res. 226: 115692.

Peluso J., Gamarra F., Aronzon C.M. (2024) Synergistic interactions between the emerging contaminant ivermectin and the ubiquitous pesticide glyphosate at an environmentally relevant ratio on *Rhinella arenarum* larvae. *Chemosphere* 358: 142058.

Peluso J., Aronzon C.M., Martinez Chehda A., Olivelli M.S., Cuzziol Boccioni A.P., Lajmanovich R.C., Peltzer P.M. (2025) Toxicological effects of the emerging contaminant ivermectin on *Physalaemus santafecinus* larvae. *Int. J. Environ. Health* 17: 90–102.

Poletta GL., et al (2008) *Caiman latirostris* (broad- snouted caiman) as a sentinel organism for genotoxic monitoring: basal values determination of micronucleus and comet assay. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 650, 202–209.

Poletta G.L., et al. (2009) Genotoxicity of glyphosate formulation in *Caiman latirostris*. Mutat. Res. 672: 95–102.

Poletta G.L., et al. (2017) Biomarkers of environmental contamination in reptiles. En: Ecotoxicology and Genotoxicology: 467–517.

Pordomingo A.J. (2013) Feedlot. Alimentación, diseño y manejo. INTA, Anguil, Argentina.

Quintana R.D., et al. (2014) Lineamientos para una ganadería ambientalmente sustentable en el Delta del Paraná. Fundación Humedales, Buenos Aires.

Rodríguez E.M. (2006) Biomarcadores de fauna acuática. En: Mudry M.D., Carballo M.A. (Eds.), Genética Toxicológica. Buenos Aires: 459–479.

Salahuddin M., Shaharyar A. (2017) Benzimidazoles: A biologically active compounds. Arab. J. Chem. 10: S157–S170.

Sasaki K., et al. (2015) Mining-caused changes to habitat structure affect amphibian and reptile population ecology more than metal pollution. Ecol. Appl.: 2240–2254.

Siroski P., et al. (2024) Increasing population status of Caiman latirostris based on sustainable use strategies. Animals 14: 1288.

Teglia C.M., et al. (2025) Spatial occurrence of emerging contaminants in rivers and wastewater: analysis of environmental and human risks. Environ. Toxicol. Chem. 44: 397–409.

Ugonna Odo U., et al. (2020) Effect of ivermectin on biometric characteristics and organ biomarkers of African catfish *Clarias gariepinus*. Mar. Freshw. Behav. Physiol. 53: 17–33.

Villada-Bedoya S., et al. (2021) Heat shock proteins and antioxidants as mechanisms of response to ivermectin. Chemosphere 269: 128707.

Wagil M., et al. (2015a) Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. Environ Sci Pollut Res 22:2566–2573.

Wagil M., et al. (2015b) A comprehensive approach to the determination of two benzimidazoles in environmental samples. Chemosphere 119(Suppl):S35–S41.

Weir S.M., Suski J.G., Salice C.J. (2010) Ecological risk of pollutants to reptiles. Environ. Pollut. 158: 3596–3606.

FUNDING

This work was supported by Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica: PICT-2021-I-INVI-00457 (Odetti LM) and PICT- 2021–00641 (Poletta GL). This study was part of LMO research as a postdoctoral fellow of CONICET and FBCB/UNL.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

Odetti LM: Writing – original draft, Validation, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. López González EC: Visualization, Methodology. Lorenzi AC: Visualization, Methodology, Investigation. Simoniello MF: Supervision, Resources, Conceptualization. Poletta GL: Writing – review & editing, Supervision, Resources, Investigation, Conceptualization.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 39-52; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

GENOTOXIC EFFECTS OF PESTICIDE EXPOSURE IN BRAZIL: A MULTI-TIER EVIDENCE SYNTHESIS

EFECTOS GENOTÓXICOS DE LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS EN BRASIL: UNA SÍNTESIS DE EVIDENCIA EN MÚLTIPLES NIVELES

Pimentel-Peralta G.[1,3], Garcia A. L.[1,2], Martins B.[1], Siqueira Borges M.[1,3], Dal Sasso Freitas R.[1], Rabaioli da Silva F.[1], da Silva J.[1,3]

[1] Graduate Program on Health and Human Development, Laboratory of Genetic Toxicology, University LaSalle, Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil.

[2] Lutheran University of Brazil (ULBRA), PGBioSaúde (Postgraduate Program in Cellular and Molecular Biology Applied to Health), 92425-900, Canoas, RS, Brazil; and CESUCA University Center, Biomedicine Course, 94940-243, Cachoeirinha, RS, Brazil.

[3] Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 91501-970, Brazil.

Corresponding author:
Juliana da Silva
juliana.silva@unilasalle.edu.br

ORCID 0000-0002-1089-6766

Cite this article as:

Pimentel-Peralta G., Garcia A. L., Martins B., Siqueira Borges M., Dal Sasso Freitas R., Rabaioli da Silva F., da Silva J. 2026. GENOTOXIC EFFECTS OF PESTICIDE EXPOSURE IN BRAZIL: A MULTI-TIER EVIDENCE SYNTHESIS. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 39-52.

Received: 06/01/2026

Accepted: 07/17/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.04

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

Brasil se encuentra entre los mayores consumidores de plaguicidas del mundo, con 907.564 toneladas de ingredientes activos comercializados en 2024. Sin embargo, las implicaciones de esta exposición generalizada sobre la inestabilidad genómica siguen siendo insuficientemente abordadas en los sistemas de vigilancia de la salud pública. Esta revisión narrativa integra evidencias de nuestro programa de investigación multiinstitucional y de la literatura científica disponible, combinando datos in vitro, in vivo y de biomonitoreo humano para caracterizar el riesgo de inestabilidad genómica asociado con la exposición a agroquímicos en Brasil. Los estudios in vitro muestran que las formulaciones comerciales de plaguicidas son más genotóxicas que los ingredientes activos aislados, mientras que las mezclas de herbicidas, particularmente glifosato con 2,4-D o atrazina, inducen daño al ADN supra-aditivo. Los estudios in vivo también demuestran un aumento de la frecuencia de micronúcleos y del daño al ADN en múltiples tejidos incluso a exposiciones sub-tóxicas, principalmente mediados por estrés oxidativo y alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN. Los estudios de biomonitoreo humano informan consistentemente un aumento de biomarcadores de inestabilidad genómica en poblaciones expuestas, incluyendo roturas de las cadenas de ADN, micronúcleos, acortamiento de los telómeros y alteraciones epigenéticas. Estos efectos están influenciados por la duración de la exposición, el uso inadecuado de equipos de protección personal y la susceptibilidad genética. La exposición ambiental a través del agua, los alimentos y la deriva de plaguicidas extiende estos riesgos más allá de los entornos ocupacionales. La evidencia meta-analítica confirma un aumento significativo del daño al ADN en trabajadores expuestos (DME = 2,02; IC del 95 %: 1,69–2,35). En conjunto, estos hallazgos indican que la exposición a agroquímicos actúa como un factor determinante de la inestabilidad genómica y ponen de manifiesto las limitaciones de los marcos regulatorios basados en compuestos individuales. La evidencia respalda la integración del biomonitoreo genético en los sistemas de salud pública y la adopción de enfoques de evaluación de riesgos que consideren las exposiciones a mezclas en condiciones reales.

Palabras clave: agroquímicos, genotoxicidad, daño al ADN, biomonitoreo, plaguicidas

ABSTRACT

Brazil ranks among the world's largest consumers of pesticides, with 907,564 tons of active ingredients sold in 2024. However, the implications of this widespread exposure for genomic instability remain insufficiently addressed in public health surveillance systems. This narrative review integrates evidence from our multi-institutional research program and the broader literature, combining in vitro, in vivo, and human biomonitoring data to characterize the genomic instability risk associated with agrochemical exposure in Brazil. In vitro studies show that commercial pesticide formulations are more genotoxic than isolated active ingredients, while herbicide mixtures, particularly glyphosate with 2,4-D or atrazine, induce supra-additive DNA damage. In vivo studies further demonstrate increased micronucleus frequency and DNA damage across multiple tissues at sub-toxic exposures, largely mediated by oxidative stress and impaired DNA repair. Human biomonitoring studies consistently report elevated biomarkers of genomic instability in exposed populations, including DNA strand breaks, micronuclei, telomere shortening, and epigenetic alterations. These effects are influenced by exposure duration, inadequate use of personal protective equipment, and genetic susceptibility. Environmental exposure through water, food, and pesticide drift extends these risks beyond occupational settings. Meta-analytical evidence confirms significantly increased DNA damage in exposed workers (SMD = 2.02; 95% CI: 1.69–2.35). Collectively, these findings indicate that agrochemical exposure acts as a driver of genomic instability and highlight the limitations of compound-based regulatory frameworks. The evidence supports the integration of genetic biomonitoring into public health systems and the adoption of risk assessment approaches that consider real-world mixture exposures.

Key words: agrochemicals, genotoxicity, dna damage, biomonitoring, pesticides

INTRODUCTION

Agriculture constitutes a fundamental pillar of the global economy, underpinning food security and socioeconomic development (Pawlak and Kołodziejczak, 2020). The Brazilian agricultural model exemplifies this dynamic through high productivity, extensive land use, and intensive agrochemical application, positioning the country among the world's largest consumers of these substances (Almeida et al., 2017; Bombardi, 2017; Gaboardi et al., 2023). Globally, pesticide use has more than doubled since 1990, reaching 3.7 million tons in 2023, with the Americas accounting for approximately 49% of total consumption (FAO, 2024). Brazil alone registered 0.8 million tons in 2023 and a record 907,564 tons in 2024, representing a substantial share of global use (FAO, 2024; IBAMA, 2025).

This intensive use is historically rooted in the Green Revolution and further consolidated with the widespread adoption of glyphosate-resistant cultivars, which markedly increased herbicide application rates in large-scale commodity production systems (Almeida et al., 2017; Pignati et al., 2017). In parallel, regulatory frameworks in Brazil have diverged from those of other jurisdictions, permitting the continued use of active ingredients restricted or banned elsewhere, raising concerns regarding the adequacy of current safety thresholds (Bombardi, 2017; Brasil, 2023; Abrasco, 2024).

Pesticide exposure in Brazil occurs through multiple interconnected pathways, including occupational handling, environmental dispersion, and dietary intake. Rural workers are disproportionately affected due to direct contact with complex chemical mixtures under variable safety conditions, while contamination of water, soil, and food systems extends exposure to surrounding populations (Egger et al., 2021; Panis et al., 2022). Importantly, these exposures are rarely limited to single compounds but instead involve mixtures whose cumulative and interactive effects remain insufficiently addressed in conventional risk assessment frameworks. The toxicological significance of this multi-pathway exposure is compounded by its cumulative character: even at sub-threshold individual doses, prolonged contact with agrochemical mixtures has been associated with epigenetic alterations, telomere shortening, and broader genomic instability (Arbo et al., 2022; Kahl et al., 2018b; Flesch et al., 2025).

Genotoxicity assessment represents a critical component of pesticide risk evaluation, enabling detection of early biological effects such as DNA strand breaks, chromosomal aberrations, and micronucleus (MN) formation that precede clinical disease and reflect underlying genomic instability (Silva Pinto et al., 2020). The comet assay and MN test are widely applied as complementary biomarkers of DNA and chromosomal damage, respectively, providing a robust framework for human biomonitoring studies (Rohr et al., 2020; da Silva, 2016). A recent systematic review and meta-analysis of 80 biomonitoring studies (66 eligible for quantitative synthesis) confirmed a significant increase in DNA strand breaks among pesticide-exposed workers (standardized mean difference = 2.02; 95% CI: 1.69–2.35), with higher effect sizes observed in middle-income countries (Gerić et al., 2025).

Despite this growing body of evidence, systematic genetic monitoring remains largely absent from national public health surveillance systems in Brazil. A comprehensive review of occupational health studies identified agrochemicals as the leading class of toxic exposures, while highlighting the lack of standardized biomonitoring strategies capable of capturing cumulative genetic damage at the population level (Arbo et al., 2022). This gap is particularly relevant in the Brazilian context, where high-intensity agrochemical use intersects with heterogeneous exposure conditions and limited integration of molecular biomarkers into health policy.

This narrative review aims to delineate a genotoxic risk profile for Brazil by synthesizing evidence from *in vitro*, *in vivo*, and human biomonitoring studies, with emphasis on data generated by our multi-institutional research program. By integrating multi-tier evidence, this review seeks to highlight the disconnect between extensive agrochemical use and current surveillance frameworks, and to support the incorporation of genetic biomonitoring into public health strategies.

AGROCHEMICAL EXPOSURE BY AGRICULTURAL CROP

Brazil's high pesticide consumption is closely linked to large-scale commodity production concentrated in a small number of dominant crops. According to IBAMA (2025), commercial sales of active ingredients reached a record 907,564 tons in 2024, with glyphosate and its salts as the most widely sold molecule, followed by 2,4-D, atrazine, mancozeb, acephate, chlorothalonil, diquat, glufosinate-ammonium, chlorpyrifos, and methomyl. Soybean cultivation, occupying over 44 million hectares (USDA, 2023), is the primary driver of herbicide consumption, particularly glyphosate-based formulations. The near-universal adoption of glyphosate-tolerant genetically modified seeds (97% of planted area) has consolidated a model of chemical dependency with substantially increased herbicide application rates (USDA, 2023; Almeida et al., 2017; Pignati et al., 2017). Soybean production additionally relies on 2,4-D, atrazine, insecticides (imidacloprid, thiamethoxam, lambda-cyhalothrin), and fungicides (azoxystrobin, trifloxystrobin, epoxiconazole) to

control soybean rust and pest complexes (Pignati et al., 2017; Bombardi, 2017).

Maize cultivation presents a similarly intensive chemical profile, with atrazine, mesotrione, and nicosulfuron for weed control, alongside neonicotinoid seed treatments and insecticides targeting fall armyworm (Pignati et al., 2017; Bombardi, 2017). Cotton production exhibits one of the highest pesticide application rates per hectare, with herbicides, insecticides, and growth regulators applied in spray calendars exceeding 20 applications per season (Bombardi, 2017; Pignati et al., 2017).

Sugarcane cultivation, concentrated in São Paulo, relies on herbicides (ametryn, diuron, hexazinone, tebuthiuron, 2,4-D) and insecticides (fipronil, thiamethoxam), with aerial spraying contributing to environmental dispersion (Pignati et al., 2017; Egger et al., 2021). Coffee production employs fungicides, organophosphate and neonicotinoid insecticides, and herbicides such as glyphosate and paraquat (Pignati et al., 2017). The horticultural sector, despite smaller area, shows high application rates and frequent exceedance of maximum residue limits (MRLs) (Lopes and Albuquerque, 2021). Environmental contamination is evidenced in the Sinos River Basin, where pesticide residues and genotoxic effects were detected (Bianchi et al., 2017; Egger et al., 2021).

A defining feature of agrochemical exposure in Brazil is mixture exposure. Agricultural practices commonly involve tank mixes combining herbicides, insecticides, and fungicides (Pignati et al., 2017; Hernández et al., 2017). In soybean systems, mixtures may include multiple active ingredients simultaneously, while cotton systems may involve up to seven compounds plus adjuvants (Defarge et al., 2018).

This has critical implications for genotoxic risk assessment. Pesticide mixtures can produce synergistic effects exceeding additive predictions (Hernández et al., 2017). Combinations such as glyphosate with atrazine or 2,4-D induce greater DNA damage than individual compounds (Tsatsakis et al., 2017), and commercial formulations containing co-formulants (e.g., POEA) are more cytotoxic and genotoxic than pure active ingredients (Defarge et al., 2018). Biomonitoring studies confirm DNA damage and epigenetic alterations in exposed workers (de Oliveira et al., 2019; Benedetti et al., 2018).

Regional agricultural specialization creates distinct exposure patterns. The Midwest (Centro-Oeste) concentrates the highest pesticide use, with Mato Grosso alone accounting for ~20% of national consumption and extensive aerial spraying contributing to environmental drift (Pignati et al., 2017; Bombardi, 2017; Skidmore et al., 2023). In the South, large-scale agriculture coexists with tobacco farming, a high-exposure scenario involving pesticides, nicotine absorption, and tobacco-specific nitrosamines (TSNAs), generating complex multi-agent exposure (da Silva et al., 2012a; Dalberto et al., 2023; da Silva et al., 2014). Experimental and *in vitro* studies confirm the genotoxic potential of these combined exposures (Dalberto et al., 2021; Borges et al., 2025; Jaeger et al., 2026). The Northeast presents a distinct profile linked to irrigated fruit production, with pesticide use associated with environmental contamination and adverse health outcomes (Egger et al., 2021).

The genotoxic potential of agrochemical exposure in Brazilian agriculture can be inferred from the mutagenic profiles of the most widely used active ingredients. Glyphosate, classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as "probably carcinogenic to humans" (Group 2A, Monograph 112), has been consistently associated with oxidative stress, DNA strand breaks, chromosomal aberrations, and micronucleus induction across multiple experimental systems (IARC, 2017), as well as with a 41% increased risk of non-Hodgkin lymphoma in the highest exposure category in a meta-analysis of epidemiological studies (Zhang et al., 2019). Similarly, 2,4-D has been classified as "possibly carcinogenic" (Group 2B, IARC Monograph 113, 2018) and has been linked to clastogenic activity and chromosomal instability (IARC, 2018). Atrazine, recently reclassified by IARC from Group 3 to Group 2A ("probably carcinogenic to humans", Monograph 140), based on epidemiological associations with non-Hodgkin lymphoma and robust mechanistic evidence, including endocrine disruption and oxidative DNA damage, now joins glyphosate and 2,4-D as an herbicide of elevated carcinogenic concern (IARC, 2025; Hernández et al., 2017). Among insecticides, organophosphates such as chlorpyrifos and acephate exert their toxic effects primarily through acetylcholinesterase inhibition and the induction of oxidative stress-mediated DNA damage and chromosomal aberrations (Mostafalou and Abdollahi, 2017).

When combined in complex mixtures characteristic of real-world agricultural practice, these genotoxic effects may be substantially amplified through converging mechanisms. Oxidative stress emerges as a central pathway: the simultaneous generation of reactive oxygen species (ROS) by multiple compounds can overwhelm cellular antioxidant defenses, resulting in oxidative DNA base modifications (e.g., 8-oxo-7,8-dihydroguanine; 8-oxoG), single- and double-strand breaks, and lipid peroxidation products capable of forming mutagenic DNA adducts (Mostafalou and Abdollahi, 2017). In parallel, inhibition of DNA repair pathways by specific pesticide components may further compromise genomic integrity by preventing the resolution of DNA lesions, thereby converting transient damage into permanent mutations and chromosomal aberrations. Emerging evidence also indicates that chronic exposure

to pesticide mixtures induces epigenetic dysregulation, including global DNA methylation changes (Flesch et al., 2025; Sherif et al., 2026), contributing to genomic instability even in the absence of overt DNA lesions.

EXPERIMENTAL EVIDENCE FROM *IN VITRO* AND *IN VIVO* MODELS

Experimental models provide mechanistic support for understanding the genotoxic effects of agrochemical exposure observed in human populations. *In vitro* systems represent a first tier of genotoxicological assessment, offering controlled and mechanistically informative platforms. Commonly used cell lines in pesticide research include Chinese Hamster Ovary (CHO-K1) cells for chromosomal aberration and MN assays, and V79 cells for mutagenicity testing via the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) assay (OECD, 2016; Kirkland et al., 2019). However, the limited metabolic capacity of these rodent-derived lines may underestimate the genotoxicity of compounds requiring metabolic activation.

Human-derived models, particularly HepG2 cells, address this limitation by retaining cytochrome P450 and phase II enzyme activity, enabling detection of promutagens without exogenous metabolic systems (Shah et al., 2018). Human peripheral blood lymphocytes are widely used in the cytokinesis-block micronucleus (CBMN) cytome assay to assess chromosomal damage, nucleoplasmic bridges (NPBs), and nuclear buds (NBUDs), while the buccal micronucleus cytome (BMCyt) assay has emerged as a non-invasive alternative for biomonitoring in exposed populations (Fenech, 2020; Fenech et al., 2024).

Detection of genetic damage relies on a battery of complementary assays targeting distinct endpoints. The alkaline comet assay quantifies DNA strand breaks and alkali-labile sites at the single-cell level, with enzyme-modified variants (FPG, Endo III) enabling detection of oxidized purines and pyrimidines (Collins et al., 2014). The CBMN cytome assay simultaneously evaluates MN, NPBs, and NBUDs, integrating cytotoxicity and cytostasis endpoints (Fenech, 2020). Chromosomal aberration analysis remains a regulatory requirement under OECD Test Guideline 473 (OECD, 2016a), while cytotoxicity assays such as MTT, neutral red uptake, and trypan blue exclusion ensure that observed genotoxicity occurs at sub-cytotoxic concentrations (OECD, 2016).

Our group has contributed extensively to *in vitro* genotoxicity assessment of agrochemicals and related exposures. Thiel et al. (2024) demonstrated in glioblastoma cell lines that a glyphosate-based formulation induced greater cytotoxicity and DNA damage than pure glyphosate, with p53 playing a central role in the response. Dalberto et al. (2021) showed that aqueous extracts of dried Nicotiana tabacum leaves induced significant DNA damage, increased MN frequency, and NBUD formation in V79 cells. Borges et al. (2025), using HepG2 cells, confirmed concentration-dependent genotoxicity of nicotine, tobacco-specific nitrosamines (NNN and NNK), and dried tobacco leaf extracts. Additional studies by our group have extended these approaches to environmental matrices, including industrial effluents and treated wastewater, and incorporated Daphnia magna as a sensitive bioindicator of toxicity (Alderete et al., 2021). Environmental monitoring in the Sinos River Basin further demonstrated cytotoxic and genotoxic effects in HEp-2 cells associated with pesticide residues (including 2,4-D) and hydrocarbons (Bianchi et al., 2017).

These findings align with a broader body of *in vitro* evidence. Commercial pesticide formulations containing co-formulants such as polyethoxylated tallow amine (POEA) have been shown to be more genotoxic than isolated active ingredients (Defarge et al., 2018; Woźniak et al., 2018). Binary and ternary mixtures of glyphosate, 2,4-D, and atrazine produce synergistic increases in DNA damage, exceeding additive expectations (Hernández et al., 2017; Tsatsakis et al., 2017). Additional compounds widely used in Brazilian agriculture, including chlorpyrifos and fipronil, induce micronucleus formation and chromosomal aberrations via oxidative stress mechanisms, while mancozeb and its metabolite ethylenethiourea (ETU) produce genotoxic and cytotoxic effects in HepG2 cells (Mostafalou and Abdollahi, 2017; Lori et al., 2021; Laborde et al., 2020).

Experimental animal models complement *in vitro* findings by incorporating systemic processes such as absorption, distribution, metabolism, and tissue-specific responses (OECD, 2016; Arbo et al., 2022). Genotoxicity *in vivo* is commonly evaluated using the bone marrow micronucleus assay (OECD Test Guideline 474) and the comet assay across multiple tissues (OECD Test Guideline 489), enabling detection of both chromosomal damage and DNA strand breaks (OECD, 2016b; OECD, 2016c). Oxidative stress biomarkers, including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), and malondialdehyde (MDA), provide additional mechanistic insight (Mostafalou and Abdollahi, 2017).

In vivo studies conducted in Brazil and internationally have reported increased DNA damage and micronucleus frequency following exposure to glyphosate-based herbicides, organophosphates, and their mixtures, even at environmentally relevant concentrations (Mostafalou and Abdollahi, 2017). Odetti et al. (2020) demonstrated that embryonic exposure of *Caiman latirostris* to glyphosate-, cypermethrin-, and chlorpyrifos-based formulations, alone and in mixtures, resulted in significant genotoxic and oxidative DNA damage.

These findings are consistent with international evidence and with the IARC Monograph 112 conclusion of strong mechanistic evidence for glyphosate-induced genotoxicity (IARC, 2017).

Some discrepancies persist between experimental and regulatory studies. Investigations conducted under Good Laboratory Practice (GLP) conditions often report negative results, particularly when using pure active ingredients and standard endpoints. Differences in formulation type, exposure conditions, and assay sensitivity are likely to explain these inconsistencies (IARC, 2017; Benbrook, 2019). Studies employing commercial formulations, environmentally relevant concentrations, multi-tissue designs, and sensitive endpoints such as the FPG-modified comet assay provide a more realistic assessment of genotoxic risk (Collins et al., 2014; Defarge et al., 2018).

Overall, experimental evidence supports two key conclusions: (i) commercial pesticide formulations are more genotoxic than their isolated active ingredients, and (ii) mixtures produce synergistic effects that are not captured by single-compound risk assessment frameworks. These findings have direct implications for human health, as real-world exposures in agricultural settings involve complex mixtures and commercial products rather than single active ingredients. The mechanistic pathways consistently identified in experimental systems, particularly oxidative stress, DNA strand breaks, chromosomal instability, and epigenetic alterations, are the same endpoints evaluated in human biomonitoring studies. Thus, experimental data provide biological plausibility and mechanistic support for the patterns of genomic instability observed in occupationally and environmentally exposed populations, reinforcing the importance of integrating in vitro and in vivo evidence with human data in the assessment of agrochemical-associated health risks. In this context, the following section examines human biomonitoring evidence, providing direct insight into the magnitude and biological relevance of genotoxic effects in exposed populations.

HUMAN ASSESSMENTS

Human biomonitoring studies represent a direct and epidemiologically relevant approach for assessing the genotoxic consequences of agrochemical exposure, providing evidence of biological effects under real-world conditions that integrate the complexity of mixed exposures, individual genetic susceptibility, nutritional status, and co-exposures. As summarized in Table 1, our research group, in collaboration with partner institutions, has conducted a series of cross-sectional biomonitoring studies targeting populations with distinct exposure profiles across Brazilian agricultural regions. Primary study populations have included farmworkers directly involved in pesticide application in soybean, tobacco, and vineyard production systems in Rio Grande do Sul, as well as soybean growers in Mato Grosso (Benedetti et al., 2013, 2018; da Silva et al., 2008; de Oliveira et al., 2019; Kahl et al., 2018a; Toniasso et al., 2025). The scope of these evaluations has been further expanded by comparative analyses across occupational groups exposed to different classes of genotoxins, including pesticides, tannery chemicals, and coal dust, highlighting the systemic burden of environmental exposures (Kvitko et al., 2012).

In addition to occupational cohorts, biomonitoring studies have included residents of rural communities located near intensive agricultural areas, who experience indirect but chronic environmental exposure through contaminated drinking water, atmospheric drift from aerial and ground spraying, and dietary intake of locally produced food (Panis et al., 2022; Egger et al., 2021). These populations are particularly relevant for risk assessment because they include vulnerable subgroups, children, pregnant women, and the elderly, who may exhibit increased susceptibility due to differences in metabolism, DNA repair capacity, and critical developmental windows (Fenech et al., 2024; Sherif et al., 2026). Control groups were selected from unexposed populations (organic farmers or urban residents) and matched for key demographic variables to minimize confounding (de Oliveira et al., 2019; Toniasso et al., 2025).

The methodological framework of these studies is based on a multi-biomarker strategy integrating complementary endpoints to assess genetic damage, cytotoxicity, and susceptibility. The alkaline comet assay, performed in peripheral blood lymphocytes, serves as a primary biomarker of effect, detecting DNA strand breaks, alkali-labile sites, and incomplete excision repair intermediates (Collins et al., 2014). Results were expressed using multiple parameters, damage index (DI), damage frequency (DF), and percentage of tail DNA, to ensure comparability across studies (Collins et al., 2014).

The CBMN cytome assay provided a complementary cytogenetic evaluation, quantifying micronuclei (MNi), nucleoplasmic bridges (NPBs), and nuclear buds (NBUDs) (Fenech, 2020). These endpoints, validated by the HUMN project, have demonstrated predictive value for cancer risk, with meta-analyses reporting mean MN frequency ratios of approximately 1.7 in lymphocytes and 2.6 in buccal cells when comparing cancer cases to controls (Bonassi and Fenech, 2021). In selected studies, the buccal micronucleus cytome (BMCyt) assay was employed as a non-invasive alternative, enabling the assessment of genotoxic and cytotoxic effects in epithelial tissue directly exposed to ingested contaminants (Fenech et al., 2024).

Biomarkers of exposure included erythrocyte acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) activity for organophosphate and carbamate exposure, urinary ETU for mancozeb, and structured questionnaires detailing pesticide use patterns (de Oliveira et al., 2019; Toniasso et al., 2025). Biomarkers of susceptibility included polymorphisms in xenobiotic metabolism genes (GSTM1, GSTT1, CYP2D6) and DNA repair genes (XRCC1, OGG1), enabling evaluation of gene–environment interactions (Silva Pinto et al., 2020; Kahl et al., 2018c). Specific interactions were described by Rohr et al. (2011), demonstrating increased DNA damage in individuals carrying the OGG1 Cys variant, and protective effects of XRCC1 Arg/Trp in individuals with poor PON1 metabolism. Similar modulation of cytogenetic damage was observed in tobacco farmers (Kahl et al., 2018d).

According to the studies summarized in Table 1, exposed populations consistently exhibited elevated DNA damage compared to controls. In farmworkers from Rio Grande do Sul, comet assay analyses showed increased DNA damage, particularly in higher damage classes (Alves et al., 2020; Dalberto et al., 2022; da Silva et al., 2012a; Kahl et al., 2018a; Toniasso et al., 2025). Altered antioxidant profiles were also observed, with SOD activity and MN frequencies influenced by PON1 polymorphisms (Alves et al., 2016). Nutritional factors further modulated responses: deficiencies in folate, vitamin B6, and B12 were associated with increased DNA damage, although no association with MTHFR C677T polymorphism was detected (Fernandes et al., 2018).

Soybean workers in Mato Grosso showed increased frequencies of MNs, binucleated cells, NBUDs, and cell death markers in buccal cells (de Oliveira et al., 2019), consistent with findings in southern Brazil (Benedetti et al., 2013; da Silva et al., 2008). Elemental analysis further revealed elevated bromine, rubidium, and lead levels, with the XRCC1 Arg/Arg genotype conferring partial protection (de Oliveira et al., 2019).

Meta-analytical evidence reinforces these findings. Nascimento et al. (2021), analyzing 42 studies, reported significantly increased DNA damage in exposed workers (SMD = 4.63), although with high heterogeneity (I^2 = 98.4%). A more recent analysis by Gerić et al. (2025) reported a lower but robust effect size (SMD = 2.02), confirming consistent increases in DNA damage despite methodological variability. Together, these studies support a clear direction of effect across populations.

Elevated MN frequencies were consistently reported across cohorts (da Silva et al., 2012b; Benedetti et al., 2013; de Oliveira et al., 2019; Toniasso et al., 2025). Determinants of damage included duration of exposure, number of pesticides handled, PPE use, and prior intoxication (Silva Pinto et al., 2020). PPE reduced but did not eliminate damage, indicating partial protection.

Additional cytogenetic endpoints revealed increased NBUDs and apoptotic markers (Fenech et al., 2024; Toniasso et al., 2025). Telomere and epigenetic analyses further demonstrated genomic instability, including telomere shortening and altered DNA methylation (Benedetti et al., 2018; Flesch et al., 2025; Kahl et al., 2018b). Mechanistic studies linked telomere shortening to UPS-mediated degradation of hTERT (Kahl et al., 2016a, 2016b), with further confirmation in tobacco exposure scenarios (Dalberto et al., 2023). These findings align with broader occupational evidence (de Souza et al., 2018; Passos et al., 2022; Kahl and da Silva, 2021).

Importantly, these molecular alterations are not only biomarkers of exposure but also predictors of disease. Elevated MN frequencies predict cancer risk (Bonassi and Fenech, 2021), and comet assay data have been associated with increased mortality (Bonassi et al., 2021). Epidemiological findings on glyphosate remain mixed (Zhang et al., 2019; Andreotti et al., 2018), but ecological studies in Brazil show associations between pesticide exposure and cancer incidence (Panis et al., 2022; Skidmore et al., 2023). Beyond cancer, telomere shortening and epigenetic dysregulation are linked to ageing and chronic diseases (Mostafalou and Abdollahi, 2017; Sherif et al., 2026), reinforcing the systemic impact of agrochemical exposure.

The consistency of findings across studies, as summarized in Table 1, together with mechanistic plausibility and validated biomarkers, provides strong evidence linking agrochemical exposure to genotoxicity in Brazilian populations (Arbo et al., 2022). Standardization efforts (Rojas et al., 2026; Rohr et al., 2020) further strengthen data reliability.

Nonetheless, key limitations remain, including the predominance of cross-sectional designs, limited internal exposure quantification, and insufficient evaluation of sex-specific effects (Nascimento et al., 2021; Gerić et al., 2025; Evenden et al., 2024). Additionally, disentangling mixture effects remains a major challenge in human populations.

IMPLICATIONS FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT

A consistent finding across the human biomonitoring studies summarized in Table 1 is the presence of elevated genotoxicity biomarkers in populations occupationally and environmentally exposed to agrochemicals. These alterations, DNA strand breaks, chromosomal instability, telomere disruption, and epigenetic changes, are not merely indicators of exposure but represent early biological events with established predictive value for cancer and other chronic diseases. As such, they constitute a measurable early-warning signal linking real-world pesticide exposure to long-term health risk, thereby providing a critical bridge between mechanistic evidence and population-level outcomes.

From a public health perspective, these findings support the integration of genotoxicity biomonitoring into the Brazilian Unified Health System (SUS) as a tool for early detection and prevention (Arbo et al., 2022). Currently, national surveillance of pesticide-related illness relies predominantly on the reporting of acute intoxication cases through the Notifiable Diseases Information System (SINAN), an approach that fails to capture subclinical and cumulative genetic damage that may precede disease onset by years or decades. The incorporation of validated biomarkers, such as the comet assay and micronucleus (MN) test, into occupational health programs would enable identification of high-risk populations, support exposure stratification, and guide preventive interventions (Fenech et al., 2024; Nascimento et al., 2021).

The environmental dimension of agrochemical genotoxicity extends these concerns beyond occupational settings. Contamination of surface and groundwater with pesticide residues, documented across multiple Brazilian regions, constitutes a pathway for chronic, low-dose exposure affecting entire communities, including urban populations reliant on these water sources (Egger et al., 2021; Panis et al., 2022). In parallel, genotoxic effects have been reported in non-target organisms across aquatic ecosystems, including fish, amphibians, and invertebrates, with potential consequences for biodiversity and ecosystem services (Odetti et al., 2020). A comprehensive review by Picinini-Zambelli et al. (2025) further highlights emerging pollutants, including pesticides, pharmaceuticals, and microplastics, as drivers of oxidative stress, endocrine disruption, and genotoxicity in aquatic environments, reinforcing the need for integrated environmental biomonitoring strategies.

These converging lines of evidence have direct regulatory implications. A significant disparity persists between Brazilian pesticide standards and those of other major economies, with several active ingredients currently authorized in Brazil being banned or severely restricted in the European Union (Bombardi, 2017). This issue is further intensified by the enactment of Lei nº 14.785/2023, which streamlined pesticide registration processes and introduced the criterion of "unacceptable risk," raising concerns regarding the adequacy of safety thresholds under simplified evaluation frameworks (Brasil, 2023; Abrasco, 2024). In this context, the incorporation of genotoxicity data, particularly from mixture exposures and real-world biomonitoring, into regulatory decision-making is essential. A more protective framework should consider cumulative and aggregate exposures across occupational, dietary, and environmental pathways, while applying the precautionary principle in the presence of mechanistic evidence of harm.

FUTURE PERSPECTIVES

Despite the advances outlined in this review, significant scientific and methodological challenges remain. A central issue concerns the assessment of chemical mixtures, as real-world agricultural exposure involves simultaneous contact with multiple compounds whose interactive effects are not adequately captured by current risk assessment frameworks (Hernández et al., 2017). Experimental and analytical approaches, including combination index (CI) methods, isobolographic analysis, and whole-mixture testing strategies, are needed to better characterize synergistic and potentiating genotoxic effects (Tsatsakis et al., 2017).

Longitudinal cohort studies represent another priority. While cross-sectional biomonitoring studies consistently demonstrate elevated genotoxicity in exposed populations, prospective designs are required to determine whether these biomarkers predict the development of cancer and other chronic diseases over time (Bonassi and Fenech, 2021; Nascimento et al., 2021).

Methodological standardization across laboratories also remains a critical need. Only a small proportion of studies included in recent systematic reviews have been classified as low risk of bias (Gerić et al., 2025), underscoring the importance of adopting harmonized protocols such as the Minimum Information for Reporting Comet Assay (MIRCA) guidelines and standardized BMCyt methodologies (Møller et al., 2020; Rohr et al., 2020; Rojas et al., 2026). These frameworks are essential for ensuring data comparability and enabling robust meta-analytical synthesis.

The integration of multi-omics technologies—including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and epigenomics—offers new opportunities to elucidate the molecular mechanisms underlying pesticide-induced genotoxicity and to identify novel biomarkers of exposure, effect, and susceptibility (Froetschl et al., 2025; Labib et al., 2017). Epigenomic analyses have revealed persistent alterations associated with chronic and early-life exposure (Flesch et al., 2025; Sherif et al., 2026). Although a recent meta-analysis reported extremely large effect sizes for early-life exposure (Cohen's d = 4.85), this estimate likely reflects methodological heterogeneity and publication bias rather than a precise population-level effect. Nonetheless, the consistency of directional findings supports the biological plausibility of early-life susceptibility to genotoxic and epigenetic disruption (Sherif et al., 2026).

Advances in New Approach Methodologies (NAMs), including organ-on-a-chip systems, three-dimensional cultures, and adverse outcome pathway (AOP) frameworks, may further enhance the mechanistic

Table 1. Summary of human biomonitoring studies on Brazilian agricultural populations exposed to agrochemicals.

Study	Region	Population	n (exp/ ctrl)	Primary exposure	Biomarker(s)	Key finding(s)
da Silva et al. (2008)	RS	Vineyard workers (Caxias do Sul)	108/65	Mixed pesticides	Comet; MN (binucleated lymphocytes); metabolizing gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1, CYP1A1, CYP2E1, PON)	MN and DI significantly increased; PON polymorphism modulates MN frequency; associations suggested for GSTM1, GSTT1, and CYP2E1
Rohr et al. (2011)	RS	Vineyard workers	108/65	Multiple pesticides	Comet; MN; BER gene polymorphisms (OGG1 Ser326Cys, XRCC1 Arg194Trp, PON1 Gln192Arg)	DI significantly increased; OGG1 Cys variant - higher DNA damage; PON1 Gln/Gln - higher MN; XRCC1 Arg/Trp protective in poor PON1 metabolizers
da Silva et al. (2012a)	RS	Tobacco farmers	111/56	Multiple pesticides + nicotine	Comet; BMCyt; AChE/BChE; urinary ETU; metabolizing gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1, CYP2A6, PON1, OGG1, XRCC1, XRCC4)	DI significantly increased; ETU detected; GSTM1 null and CYP2A6*9 associated with MN frequency
da Silva et al. (2012b)	RS	Tobacco farmers	106/53	Multiple pesticides	BMCyt; PON1Gln192Arg; CYP2A6*9	MN significantly increased; PON1Gln192Arg and CYP2A6*9 associated with DNA damage and cell death
Kvitko et al. (2012)	RS	Tobacco farmers (Venâncio Aires)	56/57	Multiple pesticides; tobacco harvest	Comet (DI, DF); PCR-RFLP; nutritional assessment (folate, B12)	DI and DF significantly increased; folate and B12 deficiency associated with higher MN frequency in lymphocytes
Benedetti et al. (2013)	RS	Soybean farmers	81/46	Complex pesticide mixture	Comet; BMCyt (MN, NBUDs)	DI, MN, and NBUDs all significantly increased
da Silva et al. (2014)	RS	Tobacco farmers (temporal)	30/30	Multiple pesticides; seasonal	Comet; MDA (lipid peroxidation)	DNA damage peaks at harvest; remains elevated in off-season
Alves et al. (2016)	RS	Agricultural workers	77/60	Multiple pesticides	Comet (DI); SOD activity; MN	SOD activity and MN frequency modulated by PON1 polymorphism
Kahl et al. (2016a)	RS	Tobacco farmers	62/62	Mixed pesticides + nicotine	Absolute telomere length (aTL); oxidative stress (TBARS, TEAC)	aTL significantly decreased in exposed; oxidative stress significantly increased
Kahl et al. (2016b)	RS	Tobacco farmers	62/62	Mixed pesticides + nicotine	Systems biology; telomere length; UPS pathway analysis	UPS inhibition and hTERT degradation identified as molecular mechanism of telomere shortening
Fernandes et al. (2018)	RS	Tobacco farmers	110/0	Multiple pesticides	Comet; MN; dietary micronutrients	DI significantly increased; inadequate folate/B6/B12 intake associated with higher DNA damage
Kahl et al. (2018a)	RS	Tobacco farmers	56/74	Mixed pesticides + nicotine	Comet; telomere length (qPCR); global DNA methylation; oxidative stress (TBARS, TEAC)	DI significantly increased; telomere length significantly decreased; global DNA hypomethylation; p16 hypermethylation; lipid peroxidation significantly increased
Kahl et al. (2018b)	RS	Tobacco farmers	40/40	Mixed pesticides	CBMN-Cyt; global DNA methylation; nutritional biomarkers	Genomic and epigenetic instability; global DNA hypomethylation
Kahl et al. (2018c)	RS	Tobacco farmers	121/121	Multiple pesticides	BMCyt; comet; telomere length; inorganic elements; PON1 Gln192Arg, SOD2 Val16Ala, OGG1 Ser326Cys, XRCC1 Arg194Trp, XRCC4 Ile401Val polymorphisms	MN, NBUDs significantly increased; PON1 Gln/Gln - significantly increased MN; SOD2 Val/Val - significantly increased MN and significantly increased BUD; XRCC1 Arg/Arg protective for MN and TL; OGG1 Cys/- influences TL
Kahl et al. (2018d)	RS	Tobacco farmers	129/91	Multiple pesticides	CBMN-Cyt; inflammatory markers (IL-6, TNF-α, CD4+/CD8+); OGG1 Ser326Cys, XRCC1 Arg194Trp, PON1 Gln192Arg polymorphisms; inorganic elements (S, Cl, K)	MN, NPBs, NBUDs significantly increased; IL-6 and TNF-α significantly increased; OGG1 Cys/- significantly increased NPBs; PON1 Arg/- + XRCC1 Arg/Arg - significantly increased NPBs; necrosis significantly increased in combined PON1/XRCC1 genotypes
Benedetti et al. (2018)	RS	Soybean farmers	137/83	Complex pesticide mixture	Comet; MN; global DNA methylation	DI significantly increased; MN significantly increased; global DNA hypermethylation correlated with MN frequency; epigenetic instability documented

Table 1 (continues). Summary of human biomonitoring studies on Brazilian agricultural populations exposed to agrochemicals.

Study	Region	Population	n (exp/ ctrl)	Primary exposure	Biomarker(s)	Key finding(s)
de Oliveira et al. (2019)	MT	Soybean farmers	76/72	Mixed pesticides (OP, herbicides)	BMCyt; PIXE; XRCC1/PON1 polymorphisms; in silico	MN, NBUDs significantly increased; Br, Rb, Pb significantly increased; XRCC1 Arg/Arg genotype protective
Alves et al. (2020)	RS	Tobacco farmers with GTS	40/40	Nicotine (dermal absorption; GTS)	Comet; cotinine; TBARS; TEAC	DI ~3× controls; GTS symptoms associated with higher DNA damage
dos Santos et al. (2022)	SP	Family farmers	81/81	Mixed (cypermethrin; abamectin)	BMCyt; telomere length (qPCR)	MN, cell death markers significantly increased; cypermethrin – TL significantly decreased; abamectin - TL significantly increased
Dalberto et al. (2022)	RS	Tobacco farmers (harvest + grading)	241 (3 groups)	Seasonal: harvest vs. dry grading	Comet; BMCyt; TBARS; cotinine; nitrates	DI and MN significantly increased in both seasons; oxidative stress highest at harvest
Dalberto et al. (2023)	RS	Dry tobacco graders	44/42	TSNAs; nicotine; inorganic elements (Br, Rb)	Comet; CBMN-Cyt; telomere length	DI significantly increased; telomere disruption; Br and Rb associated with genotoxicity
Dalberto et al. (2025)	RS	Dry tobacco workers	44/42	Dry tobacco (TSNAs, nicotine, inorganic elements)	Comet; MN; NPBs; NBUDs; inflammatory markers (TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, IL-18)	DNA damage significantly increased; inflammatory markers significantly increased; IL-1β correlates with DNA damage; TNF-α correlates with NPBs; sex-specific inflammatory responses
Flesch et al. (2025)	RS	Farmers (intensive vs. non-intensive agrochemical handling)	44/68	Multiple agrochemicals	BMCyt; telomere length; global DNA methylation; PIXE	Trace elements (As, Cr, Ni, V) significantly increased; epigenetic and cytogenetic damage correlated with exposure intensity
Toniasso et al. (2025)	RS	Viticulture workers (mancozeb)	50/44	Mancozeb (dithiocarbamate fungicide; ≥5 years exposure)	Comet; CBMN; biochemical (ChE, oxidative markers; haematological parameters)	DI significantly increased; oxidative stress biomarkers significantly increased; consistent with mancozeb genotoxicity

RS, Rio Grande do Sul; MT, Mato Grosso; SP, São Paulo; DI, damage index; MN, micronuclei; NPBs, nucleoplasmic bridges; NBUDs, nuclear buds; GTS, green tobacco sickness; TL, telomere length; aTL, absolute telomere length; OP, organophosphate; TSNAs, tobacco-specific nitrosamines; PIXE, particle-induced X-ray emission; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; TEAC, trolox equivalent antioxidant capacity; ChE, cholinesterase; UPS, ubiquitin-proteasome system; hTERT, human telomerase reverse transcriptase; SOD, superoxide dismutase; ETU, ethylenethiourea.

relevance of genotoxicity testing while reducing reliance on animal models (OECD, 2016; Collins et al., 2014). These approaches are particularly relevant for mixture toxicity, where conventional testing strategies are insufficient.

Finally, the establishment of large-scale, multicenter biomonitoring networks across Latin America represents a key strategic priority. A regional registry of genetic biomonitoring data, analogous to the HUMN project, would enable standardized data collection, facilitate inter-regional comparisons, and support identification of high-risk populations (Fenech, 2020; Bonassi and Fenech, 2021). Existing collaborative platforms, including ALAMCTA and SBMuCT, provide a foundation for such initiatives. Strengthening the interface between research and regulatory agencies, including ANVISA and IBAMA, will be essential to translate scientific evidence into policies that effectively protect human health and environmental integrity.

CONCLUSIONS

This narrative review synthesizes evidence from our multi-institutional research program and the broader national and international literature to define agrochemical exposure in Brazil as a driver of genomic instability across biological scales. Integrating *in vitro*, *in vivo*, and human biomonitoring evidence, a consistent and biologically coherent pattern emerges: commercial pesticide formulations exhibit greater genotoxic potential than isolated active ingredients, and their combinations at environmentally relevant concentrations induce synergistic effects that amplify DNA damage beyond additive expectations. These findings expose a critical limitation of current compound-by-compound regulatory frameworks, which fail to capture the complexity of real-world mixture exposures.

At the mechanistic level, genomic instability arises through converging pathways dominated by oxidative

stress, with excess reactive oxygen species (ROS) promoting DNA strand breaks, oxidative base lesions, chromosomal aberrations, and impaired DNA repair capacity. Experimental evidence further demonstrates that these effects extend beyond direct DNA damage to include telomere attrition and epigenetic dysregulation, reinforcing the concept of genomic instability as a multifactorial and cumulative process rather than a single-event outcome. In vivo studies corroborate these mechanisms at the organismal level, revealing multi-tissue genotoxicity and systemic oxidative imbalance under exposure conditions that reflect agricultural practices.

Human biomonitoring studies provide direct evidence that these mechanistic processes translate into measurable biological effects in exposed populations. Agricultural workers and environmentally exposed communities in Brazil consistently exhibit elevated biomarkers of genomic instability, including increased DNA strand breaks, micronucleus formation, chromosomal instability, telomere shortening, and alterations in DNA methylation patterns. These biomarkers are of relevance because they represent early and predictive indicators of disease risk, linking chronic agrochemical exposure to carcinogenesis, cardiovascular disease, and other non-communicable conditions. Although meta-analytical estimates confirm the robustness of these associations, substantial methodological heterogeneity highlights the need for harmonized protocols and cautious interpretation of effect magnitudes.

Importantly, genomic instability in this context is not restricted to occupational settings but reflects a broader environmental phenomenon. The widespread dispersion of pesticide residues across water, soil, and food systems establishes continuous low-dose exposure scenarios affecting entire populations, including vulnerable groups such as children and the elderly. This reinforces the characterization of agrochemical-induced genomic instability as a population-level risk with both public health and ecological dimensions.

Within the Latin American context, these findings acquire urgency. Brazil's high-volume pesticide use, combined with intensive monoculture systems, permissive regulatory thresholds, and limited implementation of genetic surveillance, creates conditions conducive to the accumulation of genomic damage at scale. The convergence of mechanistic, experimental, and human evidence supports the recognition of genomic instability as a central endpoint for risk assessment and public health action.

Accordingly, this body of evidence supports: (i) the integration of genomic instability biomarkers, such as comet assay and micronucleus endpoints, into occupational and environmental health surveillance systems; (ii) the adoption of regulatory frameworks that explicitly account for commercial formulations and mixture effects; and (iii) the application of the precautionary principle in the face of consistent mechanistic and epidemiological evidence of harm. Future advances will depend on longitudinal human studies, methodological standardization, and the incorporation of emerging approaches, including multi-omics and new approach methodologies (NAMs), to further elucidate the pathways linking exposure to genomic instability and disease.

Ultimately, framing pesticides exposure through the lens of genomic instability provides a unifying conceptual and translational framework that connects molecular damage to population-level health outcomes, supporting more effective prevention strategies in pesticide-intensive regions.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: J.d.S.; Writing, original draft: J.d.S., G.P.-P., A.L.G., B.M., M.S.B., R.D.S.F., F.R.d.S.; Writing, review & editing: J.d.S., G.P.-P., A.L.G., B.M., M.S.B., R.D.S.F., F.R.d.S.; Supervision: J.d.S.; Funding acquisition: J.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

FUNDING

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

ETHICS STATEMENT

No new data collection involving human participants or animals was conducted for this study; therefore, no additional ethics approval was required.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

Andreotti, G., Koutros, S., Hofmann, J. N., Sandler, D. P., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Lerro, C. C., De Roos, A. J., Parks, C. G., Alavanja, M. C., Silverman, D. T., & Beane Freeman, L. E. (2018). Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 110(5), 509–516. https://doi.org/10.1093/jnci/djx233

Abrasco. (2024). Dossiê danos dos agrotóxicos na saúde: saúde reprodutiva, genotoxicidade e impactos socioambientais. Associação Brasileira de Saúde Coletiva.

Alderete, B. L., da Silva, J., de Godoi, R. S., & Picada, J. N. (2021). Evaluation of toxicity and mutagenicity of a synthetic effluent containing azo dye after Advanced Oxidation Process treatment. Chemosphere, 263, 128291. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128291

Almeida, V. E. S., Friedrich, K., Tygel, A. F., Melgarejo, L., & Carneiro, F. F. (2017). Use of genetically modified crops and pesticides in Brazil: Growing hazards. Ciência & Saúde Coletiva, 22(10), 3333–3339. https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17112017

Alves, J., da Silva, F. R., Kahl, V., Reyes, J., Lima, E., Abreu, M. B., Thiesen, F. V., Dos Santos, D. L., Salvador, M., Dos Santos Branco, C., Nersesyan, A., Knasmueller, S., & da Silva, J. (2020). Impact of nicotine-induced green tobacco sickness on DNA damage and the relation with symptoms and alterations of redox status in tobacco farmers. Ecotoxicology and Environmental Safety, 206, 111397. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111397

Alves, J. S., da Silva, F. R., da Silva, G. F., Salvador, M., Kvitko, K., Rohr, P., dos Santos, C. E. I., Dias, J. F., Henriques, J. A. P., & da Silva, J. (2016). Investigation of potential biomarkers for the early diagnosis of cellular stability after the exposure of agricultural workers to pesticides. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 88(3), 1421–1432. https://doi.org/10.1590/0001-3765201520150181

ANVISA. (2022). Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA): Relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2017–2018. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Arbo, M. D., Garcia, S. C., Sarpa, M., da Silva Junior, F. M. R., Nascimento, S. N., Garcia, A. L. H., & da Silva, J. (2022). Brazilian workers occupationally exposed to different toxic agents: A systematic review on DNA damage. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 879–880, 503519. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503519

Benbrook, C. M. (2019). How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? Environmental Sciences Europe, 31, 2. https://doi.org/10.1186/s12302-018-0184-7

Benedetti, D., Nunes, E., Sarmento, M., Porto, C., Dos Santos, C. E., Dias, J. F., & da Silva, J. (2013). Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 752(1–2), 28–33. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.01.001

Benedetti, D., Lopes Alderete, B., de Souza, C. T., Ferraz Dias, J., Niekraszewicz, L., Cappetta, M., Martínez-López, W., & 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

Bianchi, E., Lessing, G., Brina, K. R., Angeli, L., Andriguetti, N. B., Peruzzo, J. R. S., do Nascimento, C. A., Spilki, F. R., Ziulkoski, A. L., & da Silva, L. B. (2017). Monitoring the Genotoxic and Cytotoxic Potential and the Presence of Pesticides and Hydrocarbons in Water of the Sinos River Basin, Southern Brazil. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 72(3), 321–334. https://doi.org/10.1007/s00244-016-0334-0

Bombardi, L. M. (2017). Geografia do uso de agrotóxicos no Brasil e conexões com a União Europeia. FFLCH-USP.

Borges, M. S., Garcia, A. L. H., Serpa, E. T., Martins, B. A. A., Dihl, R. R., da Silva, F. R., & da Silva, J. (2025). Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of nicotine, tobacco-specific nitrosamines, and dried tobacco leaf extract on HepG2. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 88(22). https://doi.org/10.1080/15287394.2025.2516815

Bonassi, S., & Fenech, M. (2021). Roadmap for translating results from the micronucleus assay into clinical practice: From observational studies to randomized controlled trials. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 788, 108390. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108390

Bonassi, S., Ceppi, M., Møller, P., Azqueta, A., Milić, M., Neri, M., Brunborg, G., Godschalk, R., Koppen, G., Langie, S. A. S., Teixeira, J. P., Bruzzone, M., da Silva, J., & the hCOMET project investigators. (2021). DNA damage in circulating leukocytes measured with the comet assay may predict the risk of death. Scientific Reports, 11, 16793. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95976-7

Brasil. (2023). Lei nº 14.785, de 27 de dezembro de 2023. Diário Oficial da União.

Collins, A. R., Koppen, G., Valdiglesias, V., Dusinska, M., Kruszewski, M., Møller, P., Rojas, E., Dhawan, A., Benzie, I., Coskun, E., Moretti, M., Speit, G., & Bonassi, S. (2014). The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: the ComNet project. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 759(1), 27–39. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.10.001

da Silva, F. R., da Silva, J., Allgayer, M. C., Simon, C. F., Dias, J. F., dos Santos, C. E., Salvador, M., Branco, C., Schneider, N. B., Kahl, V., Rohr, P., & Kvitko, K. (2012a). Genotoxic biomonitoring of tobacco farmers: Biomarkers of exposure, of early biological effects and of susceptibility. Journal of Hazardous Materials, 225–226, 81–90. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.04.074

da Silva, F. R., da Silva, J., Nunes, E., Benedetti, D., Kahl, V., Rohr, P., Abreu, M. B., Thiesen, F. V., & Kvitko, K. (2012b). Application of the buccal micronucleus cytome assay and analysis of PON1Gln192Arg and CYP2A69(-48T>G) polymorphisms in tobacco farmers. Environmental and Molecular Mutagenesis*, 53(7), 525–534. https://doi.org/10.1002/em.21713

da Silva, F. R., Kvitko, K., Rohr, P., Abreu, M. B., Thiesen, F. V., & da Silva, J. (2014). Genotoxic assessment in tobacco farmers at different crop times. Science of The Total Environment, 490, 788–794. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.018

da Silva, J., Moraes, C. R., Heuser, V. D., Andrade, V. M., Silva, F. R., Kvitko, K., Emmel, V., Rohr, P., Bordin, D. L., Andreazza, A. C., Salvador, M., Henriques, J. A. P., & Erdtmann, B. (2008). Evaluation of genetic damage in a Brazilian population occupationally exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolizing genes. Mutagenesis, 23(5), 415–422. https://doi.org/10.1093/mutage/gen031

da Silva, J. (2016). DNA damage induced by occupational and environmental exposure to miscellaneous chemicals. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 770(Part A), 170–182. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.02.002

Dalberto, D., Alves, J., Garcia, A. L. H., de Souza, M. R., Abella, A. P., Thiesen, F. V., Salvador, M., Santos Branco, C. D., Marroni, N., Bona, S., Schemitt, E., da Silva, F. R., & da Silva, J. (2022). Exposure in the tobacco fields: Genetic damage and oxidative stress in tobacco farmers occupationally exposed during harvest and grading seasons. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 878, 503485. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503485

Dalberto, D., Garcia, A. L. H., De Souza, M. R., Picinini, J., Soares, S., De Souza, G. M. S., Chytry, P., Boaretto, F. B. M., Dihl, R. R., Lemos, C. T., da Silva, F. R., & da Silva, J. (2023). Dry tobacco leaves: an *in vivo* and in silico approach to the consequences of occupational exposure. Mutagenesis, 38(2), 120–131. https://doi.org/10.1093/mutage/gead003

Dalberto, D., Nicolau, C. C., Rosa De Sousa, M., Garcia, A. L. H., Boaretto, F., Picada, J. N., De Souza, C. T., Nordin, A. P., da Silva, F. R., Dihl, R. R., & da Silva, J. (2021). Genotoxic effect induced by dried *Nicotiana tabacum* leaves from tobacco barns (kiln-houses) in Chinese hamster lung fibroblast cells (V79). Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 84(17), 689-701. https://doi.org/10.1080/15287394.2021.1930619

Dalberto, D., Quincozes-Santos, A., Bobermin, L. D., Rodrigues Dihl, R., Hilário Garcia, A. L., Rabaioli da Silva, F., & da Silva, J. (2025). Inflammatory response and DNA damage induced by dry tobacco exposure in rural workers: A study on complex mixtures and their health impacts. Chemico-Biological Interactions, 420, 111674. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111674

de Souza, M. R., Kahl, V. F. S., Rohr, P., Kvitko, K., Cappetta, M., Lopes, W. M., & da Silva, J. (2018). Shorter telomere length and DNA hypermethylation in peripheral blood cells of coal workers. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 836(Part A), 36–41. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.03.009

de Oliveira, A. F. B., de Souza, M. R., Benedetti, D., Scotti, A. S., Piazza, L. S., Garcia, A. L. H., Dias, J. F., Niekraszewicz, L. A. B., Duarte, A., Bauer, D., Amaral, L., Bassi Branco, C. L., de Melo Reis, E., Rabaioli da Silva, F., & da Silva, J. (2019). Investigation of pesticide exposure by genotoxicological, biochemical, genetic polymorphic and *in silico* analysis. Ecotoxicology and Environmental Safety, 179, 135–142. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.04.023

Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G. E. (2018). Toxicity of formulants and heavy metals in glyphosate-based herbicides and other pesticides. Toxicology Reports, 5, 156–163. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.025

dos Santos, I. C., da Silva, J. T., Rohr, P., Lengert, A. V. H., de Lima, M. A., Kahl, V. F. S., da Silva, J., Reis, R. M., & Silveira, H. C. S. (2022). Genomic instability evaluation by BMCyt and telomere length in Brazilian family farmers exposed to pesticides. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 878, 503479. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503479

Evenden, P., Vandoolaeghe, Q., Lecluse, Y., Gac, A. C., Delépée, R., Weiswald, L. B., Boutet-Robinet, E., Boulanger, M., Bonassi, S., Lebailly, P., & Meryet-Figuière, M. (2024). Agricultural exposures and DNA damage in PBMC of female farmers measured using the alkaline comet assay. International Archives of Occupational and Environmental Health, 97(4), 353–363. https://doi.org/10.1007/s00420-024-02049-z

Egger, D. S., Rigotto, R. M., Lima, F. A. N. S., Costa, A. M., & Aguiar, A. C. P. (2021). Ecocídio nos Cerrados: Agronegócio, espoliação das águas e contaminação por agrotóxicos. Desenvolvimento e Meio Ambiente, 57. https://doi.org/10.5380/dma.v57i0.76212

FAO. (2024). FAOSTAT: Pesticides use domain. Food and Agriculture Organization of the United Nations. https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP

Fenech, M. (2020). Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome Assay Evolution into a More Comprehensive Method to Measure Chromosomal Instability. Genes, 11(10), 1203. https://doi.org/10.3390/genes11101203

Fenech, M., Knasmueller, S., Nersesyan, A., & Holland, N. (2024). The buccal micronucleus cytome assay: New horizons for its implementation in human studies. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 894, 503724. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2023.503724

Fernandes, S. P., Kvitko, K., da Silva, J., Rohr, P., Bandinelli, E., Kahl, V. F., Mai, C., Brenner, N., & da Silva, F. R. (2018). Influence of vitamin intake and MTHFR polymorphism on the levels of DNA damage in tobacco farmers. Journal of Occupational and Environmental Health, 23(4), 311–318. https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1500796

Flesch, I. M., Cattani, S. A., Domingues, D., Peruzzi, C. P., Rohr, P., Garcia, A. L. H., Moreira, R., Charão, M. F., Da Silva, J., Göethel, G., Arbo, M., Gioda, A., Saint-Pierre, T., Brucker, N., & Garcia, S. C. (2025). The importance of blood trace elements in the biomonitoring of agrochemicals exposure and effects on DNA and epigenetic alterations. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 89, 127647. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127647

Froetschl, R., Corton, J. C., Li, H., Aubrecht, J., Auerbach, S. S., Caiment, F., Doktorova, T. Y., Fujita, Y., Jennen, D., Koyama, N., Meier, M. J., Mezencev, R., Recio, L., Suzuki, T., & Yauk, C. L. (2025). Consensus findings of an International Workshops on Genotoxicity Testing workshop on using transcriptomic biomarkers to predict genotoxicity. Environmental and Molecular Mutagenesis, 66(2), 31–46. https://doi.org/10.1002/em.22645

Gaboardi, S. C., Candiotto, L. Z. P., & Panis, C. (2023). Agribusiness in Brazil and its dependence on the use of pesticides. Hygiene and Environmental Health Advances, 8, 100080. https://doi.org/10.1016/j.heha.2023.100080

Jaeger, C., da Silva, J., Lehmann, M., & Dihl, R. R. (2026). Assessing the combined genotoxic effects of nicotine and tobacco-specific nitrosamines using the wing SMART test in *Drosophila*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 89(9), 399-411. https://doi.org/10.1080/15287394.2025.2584559

Gerić, M., Azqueta, A., Møller, P., Bankoglu, E. E., Gajski, G., Giovannelli, L., Haveric, A., Stopper, H., Collins, A., & Ladeira, C. (2025). The comet assay as a tool in human biomonitoring exposure to pesticides – A systematic review and meta-analysis. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 796, 108565. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2025.108565

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. Cancer Discovery, 12(1), 31–46. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059

Hernández, A. F., Gil, F., & Lacasaña, M. (2017). Toxicological interactions of pesticide mixtures: an update. Archives of Toxicology, 91(10), 3211–3223. https://doi.org/10.1007/s00204-017-2043-5

IARC. (2017). Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 112. International Agency for Research on Cancer.

IARC. (2018). DDT, Lindane, and 2,4-D. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 113. International Agency for Research on Cancer.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Cattley, R. C., De Roos, A. J., Mandrioli, D., Pearce, N., Pronk, A., Soshilov, A., Abarikwu, S. O., Baldi, I., Barr, D. B., Beane Freeman, L. E., Bortoli, S., Connolly, A., Dalvie, M. A., Ferreira, M. J. M., Genter, M. B., Le Hégarat, L., Lorenzetti, S., McLaughlin, J. R., Møller, P., Montagner, C. C., Silveira, H. C. S., Toyoda, T., Volle, D. H., Benbrahim-Tallaa, L., de Conti, A., Facchin, C., Kunzmann, A. T., Madia, F., Pasqual, E., Aix, M.-L., Deng, X., Dongoran, R. A., Olanipekun, M. T., Suonio, E., Viegas, S., Mattock, H., Wedekind, R., & Schubauer-Berigan, M. K.]. (2025). Carcinogenicity of atrazine, alachlor, and vinclozolin. The Lancet Oncology, 27(1), 11-12. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00702-8

IBAMA. (2025). Relatórios de comercialização de agrotóxicos: Boletim anual de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil – Ano 2024. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis.

Kahl, V. F. S., & da Silva, J. (2021). Inorganic elements in occupational settings: A review on the effects on telomere length and biology. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 872, 503418. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503418

Kahl, V. F., Simon, D., Salvador, M., Branco, C. dos S., Dias, J. F., da Silva, F. R., de Souza, C. T., & da Silva, J. (2016a). Telomere measurement in individuals occupationally exposed to pesticide mixtures in tobacco fields. Environmental and Molecular Mutagenesis, 57(1), 74-84. https://doi.org/10.1002/em.21984

Kahl, V. F. S., da Silva, J., & da Silva, F. R. (2016b). Influence of exposure to pesticides on telomere length in tobacco farmers: A biology

system approach. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 791, 19-26. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.08.003

Kahl, V. F. S., Dhillon, V. S., Simon, D., da Silva, F. R., Salvador, M., Branco, C. D. S., Martínez-López, W., Thiesen, F. V., Dias, J. F., Souza, C. T., Fenech, M., & da Silva, J. (2018a). Chronic occupational exposure endured by tobacco farmers from Brazil and association with DNA damage. Mutagenesis, 33(2), 119–128. https://doi.org/10.1093/mutage/gex045

Kahl, V. F. S., Dhillon, V., Fenech, M., de Souza, M. R., da Silva, F. R., Marroni, N. A. P., Nunes, E. A., Cerchiaro, G., Pedron, T., Batista, B. L., Cappetta, M., Martínez-López, W., Simon, D., & da Silva, J. (2018b). Occupational Exposure to Pesticides in Tobacco Fields: The Integrated Evaluation of Nutritional Intake and Susceptibility on Genomic and Epigenetic Instability. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 7017423. https://doi.org/10.1155/2018/7017423

Kahl, V. F. S., da Silva, F. R., Alves, J. D. S., da Silva, G. F., Picinini, J., Dhillon, V. S., Fenech, M., de Souza, M. R., Dias, J. F., de Souza, C. T., Salvador, M., Branco, C. D. S., Thiesen, F. V., Simon, D., & da Silva, J. (2018c). Role of *PON1*, *SOD2*, *OGG1*, *XRCC1*, and *XRCC4* polymorphisms on modulation of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides. Ecotoxicology and Environmental Safety, 159, 164–171. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.04.052

Kahl, V. F. S., da Silva, F. R., Alves, J. S., da Silva, G. F., Picinini, J., Dhillon, V. S., Fenech, M., de Souza, M. R., Dias, J. F., de Souza, C. T., Salvador, M., Branco, C. D. S., Thiesen, F. V., Simon, D., & da Silva, J. (2018d). Base excision repair (*OGG1* and *XRCC1*) and metabolism (*PON1*) gene polymorphisms act on modulation of DNA damage and immune parameters in tobacco farmers. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 836, 9–18. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.04.001

Kirkland, D., Levy, D. D., LeBaron, M. J., Aardema, M. J., Beevers, C., Bhalli, J., Douglas, G. R., Escobar, P. A., Farabaugh, C. S., Guerard, M., Johnson, G. E., Kulkarni, R., Le Curieux, F., Long, A. S., Lott, J., Lovell, D. P., Luijten, M., Marchetti, F., Nicolette, J. J., Pfuhler, S., Roberts, D. J., Stankowski, L. F., Jr., Thybaud, V., Weiner, S. K., Williams, A., Witt, K. L., & Young, R. (2019). A comparison of transgenic rodent mutation and *in vivo* comet assay responses for 91 chemicals. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 839, 21–35. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.01.007

Kvitko, K., Bandinelli, E., Henriques, J. A. P., Heuser, V. D., Rohr, P., da Silva, F. R., Schneider, N. B., Fernandes, S., Ancines, C., & da Silva, J. (2012). Susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides, to tannery chemicals and to coal dust during mining. Genetics and Molecular Biology, 35(4 Suppl), 1060–1068. https://doi.org/10.1590/s1415-47572012000600022

Labib, S., Williams, A., Kuo, B., Yauk, C. L., White, P. A., & Halappanavar, S. (2017). A framework for the use of single-chemical transcriptomics data in predicting the hazards associated with complex mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons. Archives of Toxicology, 91(7), 2599–2616. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1891-8

Laborde, M. R. R., Larramendy, M. L., & Soloneski, S. (2020). Cytotoxic and genotoxic assessments of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in *in vitro* mammalian cells. Toxicology *in vitro*, 65, 104783. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104783

Lopes, C. V. A., & Albuquerque, G. S. C. (2021). Desafios e avanços no controle de resíduos de agrotóxicos no Brasil: 15 anos do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos. Cadernos de Saúde Pública, 37(2), e00116219. https://doi.org/10.1590/0102-311X00116219

Lori, G., Tassinari, R., Narciso, L., Udroiu, I., Sgura, A., Maranghi, F., & Tait, S. (2021). Toxicological Comparison of Mancozeb and Zoxamide Fungicides at Environmentally Relevant Concentrations by an *In vitro* Approach. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(16), 8591. https://doi.org/10.3390/ijerph18168591

Milić, M., Ceppi, M., Bruzzone, M., Azqueta, A., Brunborg, G., Godschalk, R., Koppen, G., Langie, S. A. S., Laubenthal, J., Møller, P., Teixeira, J. P., da Silva, J., Collins, A. R., & Bonassi, S. (2021). The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 787, 108371. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108371

Møller, P., Azqueta, A., Boutet-Robinet, E., Koppen, G., Bonassi, S., Milić, M., Gajski, G., Costa, S., Teixeira, J. P., Dusinska, M., Godschalk, R., Brunborg, G., Gutzkow, K. B., Giovannelli, L., Cooke, M. S., Richling, E., Laffon, B., Valdiglesias, V., Basaran, N., Vodicka, P., de Andrade, V. M., Collins, A., & Langie, S. A. S. (2020). Minimum Information for Reporting on the Comet Assay (MIRCA): recommendations for describing comet assay procedures and results. Nature Protocols, 15(12), 3817–3826. https://doi.org/10.1038/s41596-020-0398-1

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2017). Pesticides: an update of human exposure and toxicity. Archives of Toxicology, 91(2), 549–599. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1849-x

Nascimento, F. A., de Melo e Silva, D., Alves Pedroso, T. M., Aguiar Ramos, J. S., & Parise, M. R. (2021). Farmers exposed to pesticides have almost five times more DNA damage: a meta-analysis study. Environmental Science and Pollution Research, 29(1), 805-816. https://doi.org/10.1007/s11356-021-15573-z

Odetti, L. M., López González, E. C., Romito, M. L., Simoniello, M. F., & Poletta, G. L. (2020). Genotoxicity and oxidative stress in *Caiman latirostris* hatchlings exposed to pesticide formulations and their mixtures during incubation period. Ecotoxicology and Environmental Safety, 193, 110312. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110312

OECD. (2016). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Organisation for Economic Co-operation and Development.

OECD. (2016a). Test No. 473: *In vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264264649-en

OECD. (2016b). Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264264762-en

OECD. (2016c). Test No. 489: *In vivo* Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264264885-en

Panis, C., Candiotto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Gurzenda, S., Cruz, J., Castro, M., & Lemos, B. (2022). Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. Environment International, 165, 107321. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107321

Picinini-Zambelli, J., Garcia, A. L. H., & da Silva, J. (2025). Emerging pollutants in the aquatic environments: A review of genotoxic impacts. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 795, 108519. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2024.108519

Passos, J. D. C., Felisbino, K., Laureano, H. A., & Guiloski, I. C. (2022). Occupational exposure to pesticides and its association with telomere length – A systematic review and meta-analysis. Science of the Total Environment, 849, 157715. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157715

Pawlak, K., & Kołodziejczak, M. (2020). The Role of Agriculture in Ensuring Food Security in Developing Countries: Considerations in the Context of the Problem of Sustainable Food Production. Sustainability, 12(13), 5488. https://doi.org/10.3390/su12135488

Pignati, W. A., Lima, F. A. N. S., Lara, S. S., Correa, M. L. M., Barbosa, J. R., Leão, L. H. C., & Pignatti, M. G. (2017). Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: Uma ferramenta para a vigilância em saúde. Ciência & Saúde Coletiva, 22(10), 3281–3293. https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017

Rohr, P., da Silva, J., Erdtmann, B., Saffi, J., Guecheva, T. N., Henriques, J. A. P., & Kvitko, K. (2011). BER gene polymorphisms (OGG1 Ser326Cys and XRCC1 Arg194Trp) and modulation of DNA damage due to pesticides exposure. Environmental and Molecular Mutagenesis, 52(8), 662–672. https://doi.org/10.1002/em.20562

Rohr, P., da Silva, G. F., Vicentini, V. E. P., Almeida, I. V., dos Santos, R. A., Takahashi, C. S., Goulart, M. O., da Silva, G. N., de Oliveira, L. B., Grisolia, C. K., Piau, T. B., Bassi Branco, C. L., Reis, E. M., de Oliveira Galvão, M. F., de Medeiros, S. R. B., Monteiro, M. S., de Vasconcelos Lopes, R. A., Brandão, S. F. I., Batista, N. J. C., Paz, M. F. C. J., & da Silva, J. (2020). Buccal micronucleus cytome assay: Inter-laboratory scoring exercise and micronucleus and nuclear abnormalities frequencies in different populations from Brazil. Toxicology Letters, 333, 242–250. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.08.011

Rojas, E., Brito, L., da Silva, J., Espinosa-Reyes, G., Flores-Márquez, R., Franco, D., García, A. L., Gómez-Arroyo, S., Ilizaliturri-Hernández, C. A., Lafon-Hughes, L., León-Mejía, G., Martinez, M. C., Mussali-Galante, P., Narváez, D. M., Pacheco-Pantoja, E. L., Poletta, G. L., Ruiz de Arcaute, C., Simoniello, M. F., Soloneski, S., Tirado, N., Tovar-Sánchez, E., Yáñez-Estrada, L., & Valverde, M. (2026). The Latin America comet (LA-COMET) Group: A bibliometric study and quantitative analysis of the technical implementation of the alkaline comet assay. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 910, 503921. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2026.503921

Shah, U. K., Mallia, J. O., Singh, N., Chapman, K. E., Doak, S. H., & Jenkins, G. J. S. (2018). A three-dimensional *in vitro* HepG2 cells liver spheroid model for genotoxicity studies. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 825, 51–58. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.12.005

Sherif, M., Darwish, A., Samy, A., Sami, S., & Balázs, Á. (2026). Genotoxic and epigenetic signatures of early-life pesticide exposure: a systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Toxicology, 56(2), 57–75. https://doi.org/10.1080/10408444.2026.2623020

Silva Pinto, B. G., Marques Soares, T. K., Azevedo Linhares, M., & Castilhos Ghisi, N. (2020). Occupational exposure to pesticides: Genetic danger to farmworkers and manufacturing workers – A meta-analytical review. Science of the Total Environment, 748, 141382. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141382

Skidmore, M. E., Sims, K. M., & Gibbs, H. K. (2023). Agricultural intensification and childhood cancer in Brazil. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 120(45), e2306003120. https://doi.org/10.1073/pnas.2306003120

Thiel, K. L., da Silva, J., Wolfarth, M., Vanini, J., Henriques, J. A. P., de Oliveira, I. M., & da Silva, F. R. (2024). Assessment of cytotoxic and genotoxic effects of glyphosate-based herbicide on glioblastoma cell lines: Role of p53 in cellular response and network analysis. Toxicology, 508, 153902. https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153902

Toniasso, S. C. C., Baldin, C. P., Sampaio, V. C., Costa, R. B. D., Uribe, N. D. S., Riedel, P. G., Costa, D., Marroni, N., Schemitt, E., Brasil, M., Garcia, A. L. H., da Silva, J., Dallegrave, E., Brum, M. C. B., Pereira, R. M., dos Reis, F. L., Pereira, L. D. S., Klein, E. N. M., Kassim, H., & Joveleviths, D. (2025). The Toxicity of Mancozeb Used in Viticulture in Southern Brazil: A Cross-Sectional Study. International Journal of Environmental Research and Public Health, 23(1), 34. https://doi.org/10.3390/ijerph23010034

Tsatsakis, A. M., Kouretas, D., Tzatzarakis, M. N., Stivaktakis, P., Tsarouhas, K., Golokhvast, K. S., ... & Tsitsimpikou, C. (2017). Simulating real-life exposures to uncover possible risks to human health: a proposed consensus for a novel methodological approach. Human & experimental toxicology, 36(6), 554-564. https://doi.org/10.1177/0960327116681652

USDA. (2023). Brazil: Agricultural biotechnology annual report. United States Department of Agriculture, Foreign Agricultural Service.

Woźniak, E., Sicińska, P., Michałowicz, J., Woźniak, K., Reszka, E., Huras, B., Zakrzewski, J., & Bukowska, B. (2018). The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLUS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells – genotoxic risk assessment. Food and Chemical Toxicology, 120, 510–522. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.035

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 781, 186–206. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 53-72; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

GENOTOXICIDAD Y EXPOSICIÓN AGREGADA/ACUMULATIVA A PRINCIPIOS ACTIVOS MULTIPROPÓSITO EN ARGENTINA

GENOTOXICITY AND AGGREGATE/CUMULATIVE EXPOSURE TO MULTIPURPOSE ACTIVE INGREDIENTS IN ARGENTINA

Gorla N.B.M.*[1,2], Ferré D.M.*[1,2], Mendez S.E.[1,2]

[1] Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción (GenAR), Universidad Juan Agustín Maza (UMaza), Mendoza, Argentina.

[2] CONICET.

*Ambos autores contribuyeron por igual a esta revisión.

Corresponding author:
Nora Bibiana María Gorla
ngorla@profesores.umaza.edu.ar

ORCID 0000-0002-8539-6061

Cite this article as:

Gorla N.B.M., Ferré D.M., Mendez S.E. 2026. GENOTOXICITY AND AGGREGATE/CUMULATIVE EXPOSURE TO MULTIPURPOSE ACTIVE INGREDIENTS IN ARGENTINA. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 53-72.

Received: 04/20/2026

Accepted: 09/02/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.05

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

Argentina ocupa el tercer lugar mundial en volumen de uso de plaguicidas agrícolas. Una proporción de estos compuestos se utiliza simultáneamente como productos veterinarios, en terapéutica vegetal y en el ámbito domiciliario. El objetivo de esta revisión es identificar, mediante el análisis de registros oficiales de inscripción, los principios activos (p.a.) aprobados para esos tres usos en nuestro país, y analizar la posible exposición agregada/ acumulativa de la población. Al contrastar fuentes de SENASA registros vegetal y animal, se identificaron quince plaguicidas de doble registro como fitosanitario y producto veterinario, y al consultar el registro de productos domisanitarios de ANMAT, siete de estos son de triple registro: fipronil (FPL), imidacloprid (IMI), lufenurón, triflumurón y una fuerte representación de piretroides: cipermetrina (CIP), permetrina (PMT) y deltametrina. CIP e IMI ostentan el mayor número de registros: IMI y PMT en vegetales, CIP e IMI en veterinaria, CIP y PMT en domisanitarios. Se analizaron los listados de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (del inglés, IARC) y Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (del inglés, USEPA) sobre carcinogenicidad. CIP y FPL son posibles carcinógenos humanos. Se revisó la literatura científica que utiliza ensayos para la detección de mutágenos y genotóxicos. Se analizaron los resultados según la exposición agregada, y acumulativa mediante el método de evaluación de riesgos por Grupos de Evaluación Acumulativa (CAGs). Se detectaron p.a. que integran dos de los CAGs más estudiados: de efectos tóxicos sobre el sistema nervioso y endócrino. Se concluye la necesidad de disponer de monografías IARC actualizadas para estas familias químicas. A nivel nacional, la regulación debe asegurar la protección de la salud pública, en términos de seguridad alimentaria, ambiental, ocupacional, entre otras, para alinearse con los objetivos de "Una Salud".

Palabras clave: Piretroides, neonicotinoides, mutaciones, cáncer, riesgos

ABSTRACT

Argentina ranks third globally in the volume of agricultural pesticide use. A proportion of these compounds is simultaneously used as veterinary products, in plant protection, and in domestic environments. The objective of this review is to identify, through the analysis of official registration records, the active ingredients approved for these three uses in our country, and to analyze the potential aggregate/ cumulative exposure of the population. By cross-referencing SENASA's plant and animal registries, fifteen pesticides were identified as having dual registration as both phytosanitary and veterinary products. Upon consulting ANMAT, seven of these were found to be triple-registered: fipronil (FPL), imidacloprid (IMI), lufenuron, triflumuron alongside a strong representation of pyrethroids, namely cypermethrin (CIP), permethrin (PMT), and deltamethrin. CIP and IMI hold the highest number of registrations: IMI and PMT for crop use, CIP and IMI for veterinary use, and CIP and PMT for domestic-use products. The lists compiled by the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) regarding the carcinogenicity of these compounds were analyzed. CIP and FPL are classified as possible human carcinogens. Scientific literature utilizing assays for the detection of mutagens and genotoxics was reviewed. The results were analyzed in terms of aggregate exposure, as well as cumulative exposure using the Cumulative Assessment Groups (CAGs) risk assessment method. Active ingredients were identified that belong to two of the most extensively studied CAGs: those involving toxic effects on the nervous and endocrine systems. It is concluded that updated IARC monographs for these chemical families are urgently needed. At the national level, regulations must ensure the protection of public health—in terms of food, environmental, and occupational safety, among others—in order to align with "One Health" objectives.

Key words: Pyrethroids, neonicotinoids, mutations, cancer, risks

EL CONCEPTO DE DOBLE/ TRIPLE USO DE PRINCIPIOS ACTIVOS IDÉNTICOS EN DIFERENTES ACTIVIDADES HUMANAS Y SUS CONNOTACIONES TOXICOLÓGICAS

Existe una preocupación creciente por los posibles riesgos toxicológicos que plantea el uso de una amplia gama de sustancias químicas que en forma continua son sintetizadas e incorporadas a la vida cotidiana, entre las que se incluyen plaguicidas y medicamentos, reactivos y productos industriales. Nos ocupan en esta revisión los p.a. con propósitos múltiples o multipropósito: los insecticidas, acaricidas y fungicidas (uso vegetal) y antiparasitarios (uso en animales de producción) debido a su presencia y/o concentraciones detectadas en las cadenas alimentarias; y los mismos p.a. usados en personas, animales (de compañía), ambientes, por su omnipresencia, y persistencia en diferentes matrices: suelo, agua, aire.

El consumo frecuente de dosis bajas de plaguicidas, presentes como residuos en frutas y verduras sigue siendo motivo de preocupación, sobre todo por sus posibles efectos nocivos a largo plazo, como el desarrollo de cáncer (Bolognesi y Morasso, 2000). Entre los principales factores que determinan el efecto tóxico de los pesticidas es necesario considerar el tipo de plaguicida y sus características fisicoquímicas, las características de la población, en cuanto al estado de salud y vulnerabilidad, contemplando hábitos y costumbres, y la duración de la exposición.

La complejidad que entraña la estimación cuantitativa de la exposición humana a sustancias químicas presentes en el medio ambiente se debe a la necesidad de evaluar la exposición agregada (a un solo idéntico contaminante a través de múltiples rutas y vías de exposición) y la exposición acumulativa (a varios contaminantes diferentes a través de múltiples vías y rutas de exposición). La exposición es acumulativa en el sentido de que puede deberse a múltiples compuestos que tienen un efecto tóxico similar debido a un modo o mecanismo de acción común. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (del inglés EFSA) distingue modo de acción (MoA) como los pasos principales que conducen a un efecto adverso para la salud tras la interacción del compuesto con dianas biológicas; mientras que mecanismo de acción son los eventos bioquímicos y fisiológicos que dan lugar a un efecto tóxico. Dichos compuestos se agrupan en grupos de evaluación acumulativa (del inglés CAGs) (EFSA, 2008, Kennedy et al., 2015, Martin et al., 2016). Cabe distinguir aquí, los términos usados rutas y vías de exposición, a saber: ruta de exposición (del inglés, *exposure pathway*), describe el recorrido o trayectoria del tóxico desde la fuente contaminante hasta que llega al receptor final, puede ser por alimentos o agua, aire contaminado, uso de plaguicidas en el hogar, ocupacional; mientras que vías de exposición (del inglés, *exposure route*) se refiere al punto de ingreso físico del contaminante al organismo, las más frecuentes son las vías inhalatoria, dérmica, oral (Stephenson et al., 2006; EFSA, 2008).

PERSPECTIVA METODOLÓGICA DE EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA PARA PRINCIPIOS ACTIVOS MULTIPROPÓSITO

La exposición agregada a un químico abarca la vía oral (dietaria: alimentos y agua) y no dérmica e inhalatoria (no dietaria). Estas últimas derivan del uso veterinario, domiciliario, agropecuario o de productos de consumo, e involucran a trabajadores, residentes, transeúntes y usuarios no profesionales (Teeguarden et al., 2016; Cattaneo et al., 2023).

Esta posibilidad de tener una exposición agregada y/ o una exposición acumulativa a moléculas químicas ajenas a nuestra constitución biológicas o xenobióticos constituye un particular perfil de exposición. En este sentido, las Evaluaciones de Riesgo (ER), permiten proyectar la magnitud y la trascendencia de los efectos adversos en la salud pública. Estos marcos analíticos son desarrollados, bajo consenso internacional, en cooperación conjunta por órganos internacionales independientes de ER o consultas *ad hoc* organizadas por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (del inglés FAO) y la Organización Mundial de la Salud (del inglés WHO).

Desde EE.UU., lideran la ER de sustancias químicas la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (del inglés, FDA) y la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (del inglés, USEPA). Desde la Unión Europea, participan de las ER la EFSA y la Agencia Europea de Medicamentos (del inglés EMA), entre otras. A nivel global, la FAO/ WHO evalúan los riesgos de los plaguicidas para los seres humanos, a través de la exposición directa y recomiendan medidas de protección adecuadas. El *Codex Alimentarius* (FAO/OMS), en su rol de toma de decisiones para establecer normas alimentarias, basadas en evidencias científicas, que protejan la salud del consumidor, dispone de grupos de expertos o comités científicos y cuenta con contribuciones de los Comités Mixto FAO/OMS que evalúan la problemática del "doble uso", a través de la Reunión Conjunta sobre Residuos de Plaguicidas (del inglés, JMPR) para los pesticidas agrícolas, y el Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (del inglés, JECFA) para los residuos de medicamentos veterinarios, entre otros asuntos (WHO/FAO, 2009; FDA, 2015; WHO, 2020; *Codex Alimentarius*, 2026).

Las ER, basadas en la evidencia científica disponible, constan tradicionalmente de cuatro etapas integradas:

1. Identificación del peligro (IP): determina cualitativamente los agentes o situaciones con potencial de causar efectos adversos en la salud dentro de un escenario delimitado. 2. Caracterización del peligro: evalúa cuantitativamente la evidencia experimental y epidemiológica aplicando factores de corrección y extrapolación para proteger la salud pública, considerando la variabilidad biológica poblacional. 3. Evaluación o caracterización de la exposición (CE): analiza la dinámica, intensidad y temporalidad del contacto con el agente químico, integrando las vías de entrada al organismo y los determinantes sociodemográficos o biológicos (edad, peso, dieta). 4. Caracterización del riesgo: integra de forma cuali-cuantitativa los hallazgos de la exposición con los perfiles de dosis-respuesta. Este proceso permite estimar la probabilidad, naturaleza y magnitud de los efectos adversos bajo diversos escenarios de exposición, identificar poblaciones vulnerables y declarar abiertamente las limitaciones y supuestos del estudio. Las ER forman parte de los Análisis de Riesgos, que incluyen la Gestión de Riesgos (elaboración de medidas regulatorias y técnicas, normas y legislación basadas en las conclusiones de la ER) y la Comunicación de Riesgos, a la población y entre los científicos y gestores de riesgos (USEPA, 1989b, 2005; NRC, 2009; USEPA, 2014). En el presente estudio abordamos la primera etapa de la ER de sustancias químicas para la salud de las personas.

MARCO NORMATIVO PARA EL REGISTRO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DE USO AGRÍCOLA, VETERINARIO Y DOMISANITARIO EN ARGENTINA

Las autoridades sanitarias aprueban y registran los agroquímicos, con requisitos técnicos basados en ER realizadas por los organismos internacionales de referencia. Para el caso de Argentina, los agroquímicos se registran bajo dos entes regulatorios: los de uso fitosanitario en el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA - Dirección de Agroquímicos) y los de uso en animales en SENASA Veterinaria; por otro lado, lo de uso domiciliario y en salud pública, denominados domisanitarios, son registrados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Los productos fitosanitarios se inscriben en el Registro Nacional de Terapéutica Vegetal (RNTV) de acuerdo a lo establecido por el Decreto Nº 3489/58 y el Decreto Nº 5769/59, en los términos del Manual de Procedimientos, Criterios y Alcances para el Registro de Productos Fitosanitarios en la República Argentina, aprobado por Resolución de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación (SAGPyA) Nº 350/99. El registro de productos veterinarios en Argentina se realiza ante el SENASA mediante la Resolución N° 11/2025 la cual aprueba el marco regulatorio para la importación, elaboración y comercialización de productos farmacológicos y biológicos (SENASA, 2025).

Dentro de los listados de productos registrados ante la ANMAT y que nos ocupan en esta revisión, se encuentran los productos desinfestantes / plaguicidas (insecticidas, raticidas).

TOXICIDAD GENÉTICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS USADOS COMO PLAGUICIDAS EN AGRICULTURA, VETERINARIA Y COMO DOMISANITARIOS

Acerca del potencial tóxico de los plaguicidas (de uso agrícola, veterinario y como domisanitarios), particularmente la evaluación de la seguridad genética se realiza a través de diferentes ensayos de corto plazo. Estos estudios están centrados en evaluar la mutagenicidad y la genotoxicidad de los mismos. Se distingue un agente mutagénico capaz de causar alteraciones permanentes en el material genético (mutaciones), de un agente genotóxico que daña el material genético de las células. Hay carcinógenos que son genotóxicos, es decir, que son capaces de inducir cáncer al alterar directamente el material genético de las células blanco, aunque pueden presentarse otros mecanismos de carcinogénesis. Es importante esta distinción porque en la presente revisión hemos incluido los datos de mutagenicidad y genotoxicidad de plaguicidas.

Los ensayos de mutagenicidad utilizan principalmente la evaluación de las mutaciones primarias en las cepas TA 98 y TA 100 de *Salmonella typhimurium* a través de la prueba de Ames para determinar las mutaciones de cambio de marco y de pares de bases, pero esta prueba se ve limitada por la elevada citotoxicidad de algunos plaguicidas de grado técnico (Ilyushina et al., 2020).

La genotoxicidad puede dar lugar a la formación de aductos de ADN, roturas de cadena y mutaciones, todos ellos factores que desencadenan el proceso carcinogénico (Menz et al., 2023). Para evaluar genotoxicidad se utilizan varios parámetros, algunos de ellos definidos de manera muy general como: roturas (pérdidas de continuidad en una o ambas hebras de ADN), fragmentos (segmentos acéntricos derivados de dichas rupturas), anillos (estructuras circulares resultantes de la fusión de los extremos rotos de un mismo cromosoma), cromosomas dicéntricos (cromosomas anómalos con dos centrómeros producto de la unión errónea de dos cromosomas fracturados), células aberrantes (aquellas que presentan anomalías estructurales o numéricas en su material genético), índice mitótico (porcentaje de célu-

las en fase de mitosis respecto al total analizado), índice de división nuclear (parámetro que mide la capacidad proliferativa evaluando la proporción de células mononucleadas, binucleadas y multinucleadas en cultivos con bloqueo de la citocinesis), frecuencia de micronúcleos (MN) (estructuras extranucleares pequeñas que se forman cuando un fragmento o un cromosoma completo rezagado no logra incorporarse al núcleo principal durante la división celular) en linfocitos de sangre periférica humana cultivados durante 48- 72 h (Gorla et al., 2025; Sharma et al., 2026). Las roturas de cromátidas, los fragmentos cromosómicos acéntricos y los dicéntricos son alteraciones citogenéticas frecuentes de encontrar y su aumento es importante porque representa eventos recombinogénicos que se originan en lesiones del ADN, las cuales pueden ser inducidas como efecto de un agente cancerígeno. Se requieren al menos dos métodos para evaluar la genotoxicidad de los plaguicidas (Ilyushina et al., 2020). Los efectos genotóxicos se consideran uno de los efectos secundarios más graves que pueden provocar los productos químicos agrícolas. La exposición prolongada a dichos productos puede dar lugar no sólo a carcinogénesis, sino también a efectos como enfermedades genéticas hereditarias y malformaciones congénitas (Patel et al., 2006).

El objetivo principal de esta revisión es identificar los p.a. que están registrados para su uso en vegetales, y también en animales en Argentina (doble uso posible). En los identificados, investigar si adicionalmente figuran en los listados oficiales de productos domisanitarios (triple uso posible). Además, analizar los riesgos derivados de este doble/ triple uso, con especial énfasis en el potencial mutagénico y genotóxico de dichas moléculas en sistemas biológicos animales, y en la exposición agregada y acumulativa para la población.

METODOLOGÍA EMPLEADA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS MULTIPROPÓSITO CON DOBLE/ TRIPLE REGISTRO EN ARGENTINA Y SU CARACTERIZACIÓN TOXICOLÓGICA

Para identificar las moléculas químicas idénticas empleadas en las producciones fruti-hortícola y de animales productores de alimentos, animales domésticos de compañía y productos destinados a la limpieza, desinfección, desinfestación (control de plagas) y odorización en el hogar y ambientes públicos o privados (domisanitarios) se contrastaron los registros oficiales vigentes en Argentina. A tal fin se revisaron los p.a. del Registro Nacional de Terapéutica Vegetal

https://aps2.senasa.gov.ar/vademecum/app/publico/activos (SENASA, 2026a); del Registro de Productos Veterinarios: https://aps2.senasa.gov.ar/vademecumVet/app/publico/farmacos (SENASA, 2026b); y el listado oficial de Productos desinfestantes / plaguicidas (insecticidas, raticidas) (Productos de riesgo II) ANMAT (ANMAT, 2026) https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/productos-de-uso-domestico/listados-de-productos-domisanitarios/productos-de-0

La información obtenida se analizó en base a la estructura de la "Evaluación de riesgos para la salud" en un análisis de riesgo de sustancias químicas (USEPA 1989b, 2005; NRC, 2009; USEPA 2014), que comienza, como ya se introdujo, con la IP que incluye la caracterización de la naturaleza de la toxicidad de la sustancia química, y la CE, que se inicia con la distinción de las rutas y vías de exposición.-

Una vez identificadas las moléculas químicas de doble y triple registro se analizó la clasificación oficial de peligro carcinogénico, se analizó el listado de agentes clasificados por las monografías volúmenes 1- 141 de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (del inglés IARC) (IARC, 2026) y la lista de compuestos químicos evaluados por su potencial carcinogénico por la oficina del Programa de pesticidas de la EPA (USEPA, 2024).

Para ampliar y actualizar la caracterización del perfil toxicológico se revisó la literatura sobre mutagenicidad y genotoxicidad de las sustancias químicas determinadas de triple registro, y algunas de relevancia de doble registro (por su número de registros), a través de una búsqueda bibliográfica en la base de datos Google Scholar para el período 2016- 2026. Se utilizaron combinaciones de palabras en inglés: "nombre del p.a." + "mutagenicity" OR "genotoxicity". De los artículos recuperados, se extrajo la información referente a los ensayos en sistemas biológicos bacterianos y animales ("*in vitro*" e "*in vivo*"), los tipos de pruebas realizadas y los principales resultados obtenidos.

Por último, la problemática del multipropósito de estas sustancias químicas se analizó a la luz del concepto de exposición agregada y acumulativa (Kennedy et al., 2015; Teeguarden et al., 2016; WHO/IPCS, 2021; Bruinen de Bruin et al., 2022).

INSECTICIDAS, FUNGICIDAS, ACARICIDAS Y ANTIPARASITARIOS REGISTRADOS EN ARGENTINA CON POSIBLE DOBLE/ TRIPLE USO

Al contrastar los registros oficiales, se identificó que el número de p.a. de doble registro es de por lo menos quince agentes, de los cuales 7 presentan triple registro de uso. En la tabla 1 están consignados 3 piretroides, 2 benzoilureas, 2 carbamatos, 2 organofosforados, 1 neo-

nicotinoide, y otros. En letra negrita se destacan los piretroides cipermetrina (CIP), permetrina (PMT) y el neonicotinoide imidacloprid (IMI) que ostentan un número notoriamente alto de registros de formulaciones comerciales. CIP, PMT, deltametrina (DLM), IMI, FPL, lufenurón (LFN) y triflumurón (TFM) tienen un triple registro. Cabe destacar que el organofosforado clorpirifos ha sido prohibido como fitosanitario desde el 2022 en Argentina, pero con anterioridad se disponía de registros para uso en agricultura y animales simultáneamente, por lo que se recomienda su consideración en países latinoamericanos en los que aun su uso continúa vigente. Por otro lado, advertimos que existen p.a. con un doble registro (en Registro de productos de riesgo II, ANMAT y Registro Nacional de Terapéutica vegetal, SENASA o Registro Nacional productos veterinarios, SENASA). Estos p.a. no fueron incluidos en el estudio, ya que el criterio de incluir fue en cumplir con el registro dual en SENASA prioritariamente o exclusivamente.

CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO CARCINOGÉNICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE DOBLE/ TRIPLE REGISTRO Y SU INTERPRETACIÓN POR PARTE DE LAS AGENCIAS INTERNACIONALES REGULATORIAS

Se analizó la Lista de clasificaciones: Monografías de la IARC sobre la identificación de peligros carcinógenos para los seres humanos (IARC, 2026) y las sustancias químicas evaluadas por su potencial carcinógeno (USEPA, 2024).

De las monografías realizadas por la IARC, nueve están dedicadas a plaguicidas donde se evalúan 33 insecticidas, 14 fungicidas, 10 herbicidas, un rodenticida y un nematicida (IARC, 1974, 1976, 1983, 1987, 1991, 2001, 2016, 2017, 2019). La IARC clasifica los agentes en cuatro categorías según la solidez de la evidencia científica: Grupo 1 (carcinogénico para humanos), Grupo 2A (probablemente carcinogénico), Grupo 2B (posiblemente carcinogénico) y Grupo 3 (no clasificable por falta de evidencia concluyente). Los insecticidas y fungicidas caracterizados en esas categorías son (IARC, 2026) en el Grupo 1 (2 organoclorados.), 2A (5 organoclorados y 1 ftalamida.), 2B (10 organoclorados, 3 organofosforados, 1 éster de sulfito) y en el Grupo 3 el más numeroso (25 p.a.: 16 insecticidas y nueve fungicidas).

De los quince p.a. de doble/ triple uso aprobados en Argentina e identificados en la presente revisión (Tabla 1), tres tienen monografía de la IARC. Los mismos corresponden a piretroides: DLM y PMT (IARC, 1991), y CIP, la de mayor número de registros de formulaciones comerciales en Argentina no está incluida. Carbaril (CAS 63-25-2) fue evaluado en el Vol. 12 y clasificado en Grupo 3 en el Suplemento 7 (1987). En el volumen 53 de la IARC "Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides" (IARC, 1991), se evaluaron tres insecticidas pertenecientes al grupo químico de los piretroides: DLM, PMT y fenvalerato (Grupo 3). Ninguno de los tres compuestos mostró actividad mutagénica en los ensayos estándares, incluyendo el test de Ames en bacterias y estudios en células de mamífero. Estos resultados negativos fueron consistentes entre los diferentes sistemas experimentales evaluados, lo que indica que los piretroides no inducen mutaciones génicas directas. Respecto al daño directo al ADN, la evidencia disponible en el momento de la evaluación no demostró efectos claros de estos compuestos sobre la integridad del ADN ni sobre los procesos de reparación. Cabe señalar que metodologías modernas como el ensayo cometa no estaban disponibles al momento de la publicación, por lo tanto, la evidencia se basa en técnicas indirectas utilizadas en ese período. Sin embargo, en contraste con los resultados negativos en mutagenicidad puntual, se observaron efectos citogenéticos en sistemas experimentales. La DLM y el fenvalerato mostraron resultados positivos en la inducción de aberraciones cromosómicas (AC), tanto en sistemas vegetales como en modelos animales "*in vivo*" (médula ósea de ratón). Asimismo, ambos compuestos indujeron la formación de MN, lo que sugiere daño cromosómico o alteraciones en la segregación cromosómica. La PMT presentó resultados más limitados y menos consistentes, con evidencia débil o negativa en la mayoría de los ensayos genéticos, aunque algunos estudios citados en la monografía sugieren efectos citogenéticos leves (IARC, 1991).

En conjunto, estos resultados indican que los piretroides evaluados no actúan como mutágenos directos a nivel génico, pero pueden inducir daño cromosómico de tipo clastogénico, principalmente en condiciones experimentales "*in vivo*". No obstante, la evidencia disponible fue considerada insuficiente para establecer una relación clara con carcinogenicidad en humanos, motivo por el cual DLM y PMT fueron clasificados por la IARC en el Grupo 3 "no clasificables respecto a su carcinogenicidad en humanos" (IARC, 1991). Esta clasificación debería actualizarse a la luz de la abundante información obtenida en nuevos ensayos de corto plazo para la detección de mutágenos y carcinógenos realizados con piretroides.

Numerosos organofosforados (IARC, 1983, 1987, 2017), organoclorados (IARC, 1974, 1983, 1987, 1991, 2001, 2016, 2019) y carbamatos (IARC, 1976, 1991) sí tienen monografía. En la presente revisión identificamos 2 organofosforados fenitrotión y fosmet (Tabla 1) de uso en producción vegetal y animal, pero no están dentro de los compuestos incluidos en la monografía, quizás por ser de síntesis más reciente, y afortunadamente con un número mínimo de productos registrados.

Tabla 1. Coexistencia de registros y clasificación de carcinogenicidad de principios activos multipropósito (fitosanitario, veterinario y domisanitario) en Argentina

	Registro Nacional terapéutica vegetal (SENASA)	Registro Nacional productos veterinarios (SENASA)	Registro de productos riesgo II (ANMAT)	Potencial carcinogénico IARC/USEPA
	Nro. de registros o formulaciones comerciales (usos)			
Lactonas macrocíclicas				
Abamectina CAS: 71751-41-2 (Avermectina)	33	10 (pecuario)	0	n.e/ No probable
Amidinas				
Amitraz CAS: 33089-61-1 (Formamidina)	1	28 (pecuario y mascotas)	0	n.e/ Sugestivo
Benzoilureas				
Lufenurón CAS: 103055-07-8	30	7 (mascotas)	5 (VP)	n.e/ n.e.
Triflumurón CAS: 64628-44-0	1	3 (ambiente pecuario)	1 (VP)	n.e/ n.e.
Carbamatos				
Carbaril CAS: 63-25-2	4	21 (pecuario y mascotas)	0	n.e/ probable
Metomilo CAS: 16752-77-5	6	2 (ambiente pecuario)	0	n.e/ No probable
Fenilpirazoles				
Fipronil CAS: 120068-37-3 (fenilpirazol)	25	68 (pecuario y mascotas)	19 (VP) + 14 (VL)	n.e/ Posible
Imidazoles				
Imazalil/ enilconazol CAS: 35554-44-0	5	3 (ambiente pecuario)	0	n.e/ Probable
Neonicotinoides				
Imidacloprid CAS: 105827-78-9	52	115 (pecuario y mascotas)	7 (VL) + 14 (VP)	n.e/ No probable
Organofosforados				
Fenitrotión CAS: 122-14-5	3	12 (pecuario y mascotas)	0	n.e/ No probable
Fosmet CAS: 732-11-6	1	1 (mascotas)	0	n.e/ Sugestivo
Piretroides				
Cipermetrina CAS: 52315-07-8	36	184 (pecuario y mascotas)	40 (VL) + 23 (VP) + 1 (SP)	n.e/ Posible
Deltametrina CAS: 52918-63-5	14	7 (mascotas y ambiente de animales)	6 (VL) + 1 (SP)	Grupo 3/ No probable
Permetrina CAS: 52645-53-1	38	71 (pecuario y mascotas)	34 (VP) + 1 (SP)	Grupo 3/ Sugestivo
Espinosinas				
Espinosad CAS: 131929-60-7	11	28 (mascotas)	0	n.e/ No probable

IARC (2026): Grupo 1 (carcinogénico para humanos), Grupo 2A (probablemente carcinogénico), Grupo 2B (posiblemente carcinogénico) y Grupo 3 (no clasificable por falta de evidencia concluyente).

USEPA (2005): 5 categorías: Carcinogénico para humanos, Posible carcinógeno humano (posible), Probablemente carcinogénico para humanos (probable); Evidencia sugestiva de potencial carcinogénico (sugestivo), información inadecuada para evaluar el potencial carcinogénico, y probablemente no carcinogénico para humanos (No probable).

n.e.: no evaluado, VL: venta libre, VP: venta profesional, SP: uso exclusivo en salud pública

El grupo químico de los neonicotinoides, conformado por IMI en esta revisión, por su doble y triple registro, y que dispone del mayor número de formulaciones comerciales en nuestro país (52 para terapéutica vegetal, 115 para uso en animales y 21 como domisanitario), y las benzoilureas (LFN y TFM) (Tabla 1) aún no tienen monografías de la IARC (IARC, 2026).

Estas monografías son un marco de autoridad internacional para establecer el peligro carcinogénico de agentes xenobióticos, por lo tanto, son de suma necesidad para la actuación de los entes regulatorios internacionales y nacionales. La actualización de estas monografías con la nueva generación de insecticidas/ fungicidas/ antiparasitarios de uso agrícola/ veterinario es una necesidad concreta para la comunidad internacional con preocupación creciente por los posibles riesgos toxicológicos que plantea el uso de una de estas sustancias químicas.

La EFSA suele utilizar las clasificaciones de los grupos 1, 2A, 2B, 3 de la IARC para la identificación y caracterización del peligro en sus ER. El Grupo 4 fue eliminado por la IARC en el Preámbulo de 2019. Se destaca la diferencia de enfoques entre las agencias internacionales: Mientras que las monografías de la IARC se centran estrictamente en la identificación del peligro (la capacidad intrínseca de un agente para causar cáncer, independientemente de la dosis), la USEPA realiza una evaluación integral del riesgo utilizando el enfoque del "peso de la evidencia" (del inglés Weight of Evidence, WoE). Este enfoque no se limita a contabilizar resultados positivos o negativos, sino que integra la calidad de los estudios, las curvas de dosis-respuesta, la exposición humana agregada y, fundamentalmente, el MoA. Por lo tanto, un plaguicida es evaluado por la USEPA considerando si el mecanismo biológico que induce tumores en animales de laboratorio es verdaderamente relevante para los seres humanos a concentraciones de exposición en el mundo real. Recientemente, la USEPA presentó las sustancias químicas evaluadas por su potencial carcinógeno (USEPA, 2024). En consideración de los hallazgos de esta revisión, se destaca que La USEPA ha clasificado la CIP como posible carcinógeno humano, debido a que "existen pruebas limitadas de que provoca cáncer en animales" (1989a, 1997); también al FPL como posible carcinógeno humano basándose en "el aumento de tumores de células foliculares tiroideas en ratas de ambos sexos" (2000). Esta afirmación de la USEPA es preocupante, a la luz del mayor y alto número de registros para triple uso desplegados en la tabla 1 justamente para CIP y FPL.

La PMT es clasificada como "con indicios de potencial carcinógeno" (2020) y el imazalil sulfato como "sustancia probablemente cancerígena para los seres humanos (2018). Esta Agencia norteamericana ha determinado que sustancias como el espinosad (2002) presenta un perfil de seguridad por el cual se considera "probablemente no carcinógeno para los seres humanos". Asimismo, la DLM fue categorizada en 2003 bajo la clasificación de "evidencia no sugestiva de potencial carcinogénico en humanos". Por último, IMI (1993) está clasificado como "sin indicios de carcinogenicidad", según los estudios realizados con ratas y ratones. TFM y LFN no están evaluados por la USEPA (USEPA, 2024).

CARACTERIZACIÓN DEL POTENCIAL MUTAGÉNICO Y GENOTÓXICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS IDENTIFICADOS POR SU TRIPLE REGISTRO/ USO

Se expone a continuación una revisión de los ensayos de corto plazo donde se han testeado los p.a. de triple registro expuestos en la Tabla 2.

En los ensayos de corto plazo para evaluar mutágenos y carcinógenos potenciales para la población, los entes regulatorios consideran como informativos los ensayos de corto plazo "*in vivo*" realizados en especies relevantes a tal fin, con predilección de roedores; y los ensayos de mutagénesis en bacteria (Kalashnikova et al., 2023). Esta es la razón por la que se han colocado a continuación una proporción de este tipo de ensayos, sin considerar en general los ensayos en vegetales, y escasos en animales inferiores en la escala zoológica, o "*in vitro*" en líneas celulares. Sin embargo, también se han seleccionado algunos ensayos en otras especies, ambientalmente informativas, como los peces, ya que los plaguicidas se consideran uno de los mayores problemas económicos y ecológicos del ecosistema acuático. La vigilancia de los efectos tóxicos y el cribado de diferentes insecticidas son fundamentales para reducir los efectos adversos sobre los organismos acuáticos y la salud pública.

Los principios de **triple registro** desarrollados a continuación incluyen rutas dietarias (uso vegetal y animal) + no dietarias (mascotas o domisanitarios).

Triple Registro: Lufenurón (LFN)

Escasos estudios de genotoxicidad han sido realizados con este p.a. Los efectos teratogénicos, genotóxicos y de estrés oxidativo derivados de la exposición a niveles residuales de LFN se evaluaron en ratas gestantes durante el período de organogénesis, tanto en la madre como en el feto. Mediante el ensayo cometa y la citometría de flujo, respectivamente, se detectó fragmentación del ADN y alteraciones en el ciclo celular en las células hepáticas de las hembras gestantes y de sus fetos tratadas con LFN (Basal et al., 2020).

Otra investigación tuvo como objetivo determinar los efectos tóxicos del LFN sobre el estado de salud de los peces, mediante la medición del estrés oxidativo, las

enzimas antioxidantes, el daño en el ADN a través del ensayo cometa y las alteraciones histopatológicas en tilapias del Nilo (*Oreochromis niloticus*) expuestas a diferentes concentraciones. Los resultados demostraron que los peces expuestos al plaguicida presentaron alteraciones significativas en el estrés oxidativo, en el perfil antioxidante y en la tasa porcentual de daño en el ADN en diversos órganos viscerales, incluyendo el hígado, el riñón y las branquias (Al-Saeed et al., 2023).

Tabla 2. Indicaciones de uso de principios activos compartidos entre los registros oficiales fitosanitarios, productos veterinarios y domisanitarios en Argentina

Principio activo	Uso Agrícola	Uso veterinario	Uso domisanitario
	Vía potencial de ingreso a las personas		
	Vía digestiva por ingestión de residuos en vegetales	*Vía digestiva por ingestión de residuos en carne, leche y derivados, y vía dérmica por contacto con piel de mascotas tratadas*	*Vía inhalatoria y dérmica por aerosoles, vapores o partículas en suspensión*
Insecticidas reguladores del crecimiento de insectos, inhiben la formación de quitina en el insecto.			
Lufenurón	Insecticida, acaricida. Se utiliza en una amplia variedad de frutales, vid, hortalizas y cultivos extensivos. Acción ovicida.	Antiparasitario externo. Para el control de pulgas (principalmente perros, gatos, conejos y hurones)	Uso en Salud Pública: Se utiliza para el control de plagas en viviendas, oficinas, comercios, transportes públicos, industrias, áreas de almacenamiento de alimentos, etc.
Triflumurón *	Larvicida. Control de lepidópteros y otras plagas masticadoras en hortalizas (tomate, papa, pimiento) y frutales de pepita y hueso.	Insecticida ambiental. Uso en el entorno de los animales para el control de moscas (Entornos pecuarios).	Insecticida (Líquido flotable) -venta profesional-
Fipronil	Control de plagas subterráneas y foliares en maíz, arroz, papa y hortalizas. Tratamiento de semillas (cura semillas) y control de hormigas/picudos en suelo.	Antiparasitario externo. Insecticida. Combate pulgas, garrapatas y moscas. Pipetas y spray (perros y gatos) y baños (bovinos).	Insecticida cucarachicida
Imidacloprid	Acción sistémica en semillas y foliar para chinches, pulgones y moscas blancas.	Antiparasitario externo. Uso en ganadería. Combate pulgas (perros y gatos). Administración en pipetas (perros/gatos).	Mosquicida (cebo granulado), cucarachicida (cebo en gel)
Insecticidas / Acaricidas / Antiparasitarios ***Estas moléculas atacan el sistema nervioso de invertebrados (Insectos en plantas o espacios públicos o privados, internos y exteriores, parásitos externos en animales y vectores de zoonosis o enfermedades de relevancia en salud pública).***			
Piretroides			
Cipermetrina	Control de pulgones, trips, orugas, polillas y larvas de lepidópteros en cultivos de tomate, pimientos, cítricos y hortalizas.	Antiparasitario externo insecticida y acaricida de amplio espectro, principalmente en bovinos, ovinos y caninos. Controla garrapatas, piojos, ácaros de la sarna y moscas.	Insecticida
Deltametrina	Control de pulgones, orugas, trips y chinches en tomate, coles, lechuga, frutales y cereales.	Antiparasitario externo. Insecticida y acaricida. Control de pulgas (perros), garrapatas, piojos, ácaros y moscas (ganado).	Insecticida vinchuquicida, mata moscas, mosquitos y cucarachas
Permetrina	Control orugas, pulgones, escarabajos y trips en hortalizas (tomate, lechuga, repollo), frutales y cereales.	Antiparasitario externo. Insecticida y acaricida de uso en perros para controlar pulgas, garrapatas, mosquitos y moscas. Acción repelente. Uso en entornos pecuarios.	Insecticida. Combate moscas y mosquitos, vinchuquicida y control de *Aedes aegypti*

*Triflumurón, está registrado en tres sitios (Terapéutica vegetal SENASA, producto veterinario SENASA y domisanitario ANMAT), pero nótese que no es usado sobre los animales sino en el ambiente.

Otras comparaciones son posibles, se han detectado p.a. de doble registro Veterinario + domisanitario, o Vegetal + domisanitario, pero se persigue el objetivo primario de esta revisión: los p.a. que están registrados para su uso en vegetales, y también en animales en Argentina, con énfasis en las que tienen un mayor número de registros y por lo tanto más rutas y vías posibles de exposición para las personas.

Triple Registro: Triflumurón (TFM)

El TFM (2-cloro-N-{[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil}benzamida; CAS 64628-44-0) es un insecticida sintético perteneciente a la familia de los inhibidores de la biosíntesis de quitina. Aprobado para su uso como fitosanitario en Argentina y Brasil, pero no en la Unión Europea, puesto que su aprobación expiró en el 2021 y no se renovó (Pereira et al., 2022; CASAFE, 2025). Su degradación metabólica en plantas genera los metabolitos M01 (2-clorobenzamida) y M04 (1-(2-cloro-3-hidroxibenzoil)-3-[4-trifluorometoxifenil]urea). La evaluación del perfil de seguridad de estos metabolitos mediante ensayos *"in vitro"* e *"in silico"* determinó la ausencia de potencial genotóxico. Específicamente, el metabolito M01 mostró resultados negativos en la prueba de Ames y en el ensayo de CBMN. Asimismo, los modelos computacionales (DEREK Nexus, Leadscope y Toxtree) indicaron que las alertas genotóxicas para M04 son análogas a las de la molécula precursora, concluyéndose que dicho metabolito no representaría un riesgo genotóxico *"in vivo"* al igual que la molécula original (FAO/WHO, 2024). Años previos, Timoumi et al. (2020), habían evaluado el potencial genotóxico *"in vivo"* de TFM bajo un protocolo de administración intraperitoneal por 24 h en ratones macho Balb/C a dosis equivalentes al 5 %, 7 % y 10 % de la DL50. Mediante el uso de biomarcadores de citotoxicidad y genotoxicidad (ensayo Cometa, MN en médula ósea y AC), se determinó que el TFM provoca elevación significativa de MN y una notable incidencia de anomalías estructurales (efecto clastogénico), específicamente fusiones céntricas y roturas cromosómicas, junto a una marcada citotoxicidad, inferida por la disminución en la proporción de eritrocitos policromáticos respecto al grupo control. Complementariamente, se demostró que el TFM indujo la generación de especies reactivas de oxígeno, seguida de peroxidación lipídica (Timoumi et al., 2020).

Triple Registro: Fipronil (FPL)

El estudio más reciente hallado, estudia a Truchas arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) tratadas con FPL para evidenciar la inducción de MN, 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), actividad de la caspasa-3 y otros marcadores hematológicos. Los resultados del ensayo de MN se compararon con el grupo control y se observó que la genotoxicidad de los diferentes grupos era similar; por otro lado, el nivel de 8-OHdG y la actividad de la caspasa-3 examinados en el tejido sanguíneo aumentaron en función de la dosis (Uçar et al., 2021).

Diez años atrás, se estudiaron peces carpas (*Cyprinus carpio*) aclimatadas en acuarios y expuestas a concentraciones subletales de FPL solo y en combinación con otros plaguicidas durante 96 h. Se observó un mayor daño genotóxico en el grupo tratado tanto con FPL solo y en combinaciones. Los frotis de sangre de los peces tratados revelaron morfologías eritrocitarias anómalas, que incluían necrosis, formación de MN e hipercromatosis. El ensayo de fragmentación del ADN realizado en sangre completa no demostró una formación excesiva de manchas cola de cometa en los grupos tratados con FPL (Qureshi et al., 2016).

Otros estudios abarcaron la toxicidad en mamíferos. A diez perros de ambos sexos se les aplicó FPL 6,7 mg/kg en la región dorsal del cuello, constituyendo una exposición dermal. Se tomaron muestras de sangre periférica inmediatamente antes de la aplicación del producto a las 3, 8 y 24 h para implementar el ensayo cometa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro momentos de medición. El presente estudio sugirió que una única exposición a este plaguicida no induce un efecto genotóxico sistémico en perros (Ziliotto et al., 2017).

En roedores machos y hembras se administraron, por sonda a animales adultos de ambos sexos, diversas dosis de FPL (2,5, 12,5 y 25 mg/kg) para implementar el ensayo de MN, ensayo de AC y el ensayo del cometa. De manera similar, se observó que las AC estructurales en las células de la médula ósea y el daño en el ADN de los linfocitos eran significativamente mayores en las ratas macho y hembra expuestas al FPL en comparación con sus respectivos controles (Badgujar et al., 2017).

Triple registro: Imidacloprid (IMI)

Un enfoque combinado que empleaba el ensayo del MN y el ensayo de AC se utilizó para evaluar la mutagenicidad del IMI en la médula ósea de ratones machos albinos de raza Swiss. Así, la exposición diaria al IMI a una dosis de 22 mg/kg de peso corporal durante 28 días provocó efectos mutagénicos en las células somáticas de los ratones (Bagri et al., 2016).

En nuestro país el IMI ha sido muy estudiado en cuanto a su genotoxicidad. La formulación comercial Punto 35® fue evaluada en el pez *Cnesterodon decemmaculatus*, mediante exposición aguda con concentraciones ambientalmente relevantes y subletales (0,175- 1 mg/L). Se analizaron biomarcadores de estrés oxidativo (CAT, GSH) y daño en el ADN mediante ensayo cometa. Los resultados evidenciaron aumento del daño genético y alteración en la actividad antioxidante, lo que indica genotoxicidad positiva (de Arcaute et al., 2023). Otro estudio realizado en el pez *Australoheros facetus*, analizó el daño en el ADN mediante ensayo cometa modificado y el ensayo de MN, tras una exposición aguda a concentraciones ambientalmente relevantes (1-1000 µg/L). Los resultados evidenciaron aumento del daño genético y oxidación de bases, genotoxicidad positiva dependiente

de la concentración (Iturburu et al, 2018).

Los insecticidas IMI y clorantraniliprol fueron evaluados solos y en mezcla, en embriones de *Caiman latirostris*, expuestos a concentraciones subletales usadas en agricultura. Se analizaron biomarcadores de estrés oxidativo y daño en el ADN. Los resultados evidenciaron genotoxicidad y estrés oxidativo en todos los tratamientos, con efectos potenciados en las mezclas, especialmente con IMI (Odetti et al., 2023).

Una reciente revisión sobre la toxicidad de neonicotinoides indica que, según los estudios *"in vitro"* e *"in vivo"* realizados como parte del proceso de registro de esta sustancia, los neonicotinoides no son mutagénicos. Esta afirmación está confirmada, en general, por la prueba de Ames; sin embargo, una formulación del pesticida de IMI induce mutaciones en los pares de bases G-C. Se ha documentado un daño al ADN dosis-dependiente inducido por este grupo químico en linfocitos humanos y en la línea celular HEp-2, evaluado tanto en exposiciones a p.a. puros como a sus respectivas formulaciones comerciales. Los neonicotinoides también tienen un efecto significativo en el ensayo del MN en células de médula ósea y linfocitos humanos, mientras que no se observó inducción de MN en otros estudios que utilizaron eritrocitos policromáticos en ratones expuestos al IMI. Algunos estudios informan que los neonicotinoides indujeron de manera significativa AC e intercambios de cromátidas hermanas. Las formulaciones comerciales con neonicotinoides como p.a. causan daño en el ADN de los linfocitos de sangre periférica humana "*in vitro*" (Thompson et al., 2020).

Finalmente, entre los estudios más recientes realizados con neonicotinoides, se advierte la aplicación de métodos "*in silico*" para la evaluación de efectos mutagénicos, genotóxicos y carcinogénicos de los neonicotinoides. Se analizaron catorce insecticidas para determinar su posible comportamiento mutagénico y genotóxico mediante las herramientas tecnológicas VEGA (v. 1.2.4) y la OECD QSAR Toolbox (v. 4.7), que emplean metodologías computacionales basadas en estadísticas y en reglas de expertos, respectivamente; mientras que el potencial carcinogénico se analizó en seis modelos de carcinogenicidad implementados en VEGA (v.1.2.4). Esta nueva tecnología expuso que El IMI muestra potencial genotóxico, sin embargo, la fiabilidad de la predicción es baja. (Sarialtin y Yalçın, 2025).

Triple registro: Cipermetrina (CIP)

La USEPA ha clasificado la CIP como posible carcinógeno humano, ya que existen pruebas limitadas de que provoque cáncer en animales (USEPA, 2024).

En nuestro país varios grupos de investigación están abocados a la evaluación de la mutagenicidad y genotoxicidad de piretroides.

Uno de ellos, en Santa Fe, comenzó estudiando el efecto de la CIP junto a endosulfan (organoclorado) en embriones de *C. latirostris* expuestos "*in ovo*" a concentraciones subletales (1-1000 µg/huevo). Los investigadores analizaron biomarcadores de estrés oxidativo (TBARS, CAT, SOD) y daño en el ADN mediante el ensayo cometa modificado. Los resultados evidenciaron estrés oxidativo y daño en el ADN (genotoxicidad positiva) en varios tratamientos (Burella et al., 2018). En este mismo sistema biológico, continuaron estudiando las mezclas binarias de pesticidas (CIP, clorpirifos y glifosato) y analizaron la genotoxicidad mediante ensayo de MN y otras anormalidades nucleares en eritrocitos. Los resultados evidenciaron aumento de MN y alteraciones nucleares, genotoxicidad positiva, con efectos variables según la combinación de pesticidas (González et al., 2019).

Posteriormente, mediante exposición embrionaria a CIP y clorpirifos, se estudiaron biomarcadores de genotoxicidad (ensayo cometa y MN) y estrés oxidativo (LPO, CAT, SOD) en *C. latirostris.* Los resultados evidenciaron daño en el ADN y aumento de MN, tanto para compuestos individuales como para mezclas (Odetti et al, 2020). También se evaluó la formulación comercial de CIP (SHERPA®) en el pez *Prochilodus lineatus*, mediante exposición subletal (0,075-0,3 µg/L) durante 96 h. Se analizaron biomarcadores de estrés oxidativo (CAT, GSH, TBARS) y genotoxicidad (ensayo de MN). Los resultados evidenciaron disminución de la actividad antioxidante y un aumento de MN a la dosis más alta (Davico et al., 2020).

En un estudio previo, circunscripto en Mendoza (Argentina), se identificaron a CIP y al-clorpirifos como los insecticidas/ antiparasitarios de uso dual agrícola y pecuario (Ferré et al., 2018). Estos mismos investigadores, realizaron un un biomonitoreo previo al sacrificio en ganado Aberdeen Angus y cruzas (n= 12). Tras la aplicación de una formulación comercial de la mezcla se determinó que las dosis terapéuticas no afectaron a los niveles de colinesterasas ni a la genotoxicidad respecto del grupo control (Ferré et al., 2020a). Sin embargo, en ensayos "*in vitro*" en concentraciones sub tóxicas CIP, clorpirifos y su mezcla produjeron efectos genotóxicos en linfocitos bovinos cultivados advertidos mediante el ensayo CBMN. Las concentraciones de CIP y de la mezcla se correlacionaron con la frecuencia de células binucleadas con MN (Ferré et al., 2020b).

En un estudio en peces, Las células branquiales de *Danio rerio* se vieron afectadas por exposición a CIP con daños en el ADN visualizado a través del ensayo cometa, complementariamente, se evidenció estrés oxidativo, con modificación de las actividades de las enzimas responsables de mantener el equilibrio de las especies reactivas del oxígeno (ROS), así como sus correspondientes niveles de expresión génica (Paravani et al., 2019).

El efecto de CIP en peces expuestos a concentraciones subletales relevantes desde el punto de vista medioam-

biental durante 45 días fue evaluado en eritrocitos mediante el ensayo de cometa alcalino, MN y otras anormalidades nucleares y cromosómicas. Esta exposición indujo un aumento dependiente de la dosis en el porcentaje de daño en el ADN, la frecuencia de MN y las anomalías en los eritrocitos. Los resultados revelaron el potencial genotóxico de las formulaciones comerciales de la CIP a las concentraciones encontradas en el medio ambiente y sus posibles efectos nocivos sobre organismos acuáticos no objetivo (Sharma y Jindal, 2022).

Otras concentraciones de CIP, esta vez relevantes para escenarios de exposición reales, establecidas en base a parámetros como la ingesta diaria admisible, el nivel de exposición residual y el de exposición laboral, fueron evaluadas "in vitro" en linfocitos humanos. A través del ensayo CBMN e hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas pancentroméricas para los cromosomas 9, 18, X e Y, los investigadores demostraron que CIP ejerce efectos de segregación errónea posiblemente mediante un mecanismo de cohesión de cromátidas hermanas (Mužinić et al., 2019).

Kalra y Sangha (2021) reportaron los efectos citogenotóxicos de la CIP sobre células de la médula ósea y linfocitos de ratas Wistar. Durante cuatro semanas de experimentación, la administración de CIP por intubación oral a dosis correspondientes a 1/25 y 1/50 de la DL50 mostró un aumento dosis-dependiente en la frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas y de células con MN. Se observó un incremento dosis-dependiente de AC, tales como fragmentación, roturas y brechas (gaps), en todas las ratas tratadas. El aumento de la longitud de la cola en los cometas de linfocitos de ratas tratadas reveló que la exposición crónica resultó en efectos mutagénicos y carcinogénicos.

La genotoxicidad y citotoxicidad en conejos machos blancos de Nueva Zelanda expuestos a dosis bajas y altas de CIP durante 4 meses se monitorearon midiendo MN y el índice de proliferación con bloqueo de la citocinesis (CBPI) en linfocitos. Tras dos meses de exposición, se observó un aumento estadísticamente significativo y dosis-dependiente en la frecuencia de MN en todos los animales expuestos en comparación con los controles (Vardavas et al., 2016).

En un estudio multifacético, el mecanismo de genotoxicidad de la CIP fue elucidado mediante acoplamiento molecular (del inglés, molecular docking). Además, se aplicó la técnica del ensayo cometa para detectar y cuantificar el daño en el ADN a nivel celular. Con este fin, se utilizaron como indicadores de toxicidad el índice mitótico la fragmentación del ADN, y la frecuencia de MN y AC en ratones, entre otros. La CIP promovió la formación de MN en leucocitos, eritrocitos y células epiteliales de la mucosa bucal. La formación de AC y MN promovida por la CIP se ha asociado con interacciones ADN- CIP. Esta interacción se ha demostrado mediante simulación con el método de acoplamiento molecular y experimentalmente mediante mediciones espectrales del ADN (Seven et al., 2022).

En un estudio con ratas Wistar, se evidenció que La administración oral de CIP (25 mg/kg de peso corporal) durante 28 días indujo un aumento significativo en la frecuencia de MN en las células de la médula ósea y en el daño en el ADN (Sankar et al., 2023).

Otro aporte al conocimiento es que La mezcla de CIP y glifosato muestra una toxicidad mayor que los compuestos individuales en células HEp-2. Las interacciones de los plaguicidas desencadenan genotoxicidad y muerte celular en células HEp-2, induciendo efectos aditivos sobre los MN, las anomalías de la mitosis y la apoptosis provocadas por la mezcla (Coalova et al., 2025).

Triple registro: Deltametrina (DLM)

Los efectos genotóxicos de la DLM se han investigado en ratas, ratones, peces, cangrejos, y células humanas. En ratas se estudió junto a la inducción de estrés oxidativo y cambios en los parámetros bioquímicos, y la hepatotoxicidad tras una exposición oral a 30 días. En la evaluación genotóxica, el tratamiento con DLM mostró un aumento significativo en la frecuencia de MN en las células de la médula ósea (Ncir et al., 2016). Un estudio se llevó a cabo para determinar el efecto genotóxico de DLM en ratones machos Swiss Albino tras la exposición oral, mediante el ensayo cometa y la prueba de inducción de MN. DLM se administró en dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal, 1,0 mg/kg de peso corporal y 0,5 mg/kg de peso corporal. La DLM provocó una formación significativa de cometas a los 15, 30 y 60 días de exposición oral, de forma dependiente de la dosis y el tiempo; además, indujo un número significativamente mayor de MN en el grupo de tratamiento que en el control negativo. Los autores concluyen que una dosis baja de plaguicida puede causar genotoxicidad y otros efectos biológicos cuando se expone durante un periodo prolongado (Sharma et al., 2019)

En peces, se ha demostrado que tiene efectos genotóxicos y causa daños en el ADN y mutaciones en *Colossoma macropomum* (Cunha et al. (2018). Otro estudio consistió en determinar el daño citotóxico, genotóxico y oxidativo causado por la DLM en el cultivo de hepatocitos primarios de peces *Alburnus tarichi*. La DLM aumentó los niveles de 8-OHdG ($P < 0,05$) (Kiraççakali y Oğuz, 2020).

El efecto genotóxico de la DLM en el cangrejo chino *Eriocheir sinensis* se manifestó en el aumento de la frecuencia de MN en los hemocitos a concentraciones de 1/4, 1/2 y 1/1 de la CL50 a lo largo de la exposición; se observó una tendencia similar en el índice de cometas y el porcentaje de ADN en la cola (Hong et al., 2018).

En células epiteliales bronquiales humanas (BEAS-2B), Se investigó los efectos de la DLM sobre la viabilidad

celular, la proliferación y el daño en el ADN. Todas las concentraciones del insecticida redujeron estadísticamente la formación de colonias, la eficiencia de siembra y la fracción de supervivencia, lo que podría estar relacionado con la carcinogénesis pulmonar Şekeroğlu et al. (2021).

Triple registro: Permetrina (PMT)

Un estudio comparativo se realizó respecto de los efectos citotóxicos y genotóxicos de la PMT original y la PMT en nanopartículas sobre eritrocitos y linfocitos periféricos humanos, mediante análisis de la morfología eritrocitaria, ensayo de viabilidad celular y ensayo CBMN. La citotoxicidad y la genotoxicidad se presentaron en proporción al incremento de la concentración. El estudio CBMN mostró una correlación significativa en el número de MN, puentes, yemas, trinucleados y tetranucleados al interactuar con diferentes niveles de ambos productos, en comparación con el control (Sundaramoorthy et al., 2016).

El potencial genotóxico de cuatro plaguicidas, entre ellos PMT, fue evaluado con linfocitos de sangre periférica humana "*in vitro*", a través del ensayo cometa y la prueba CBMN; la PMT provocó principalmente muerte celular, sin genotoxicidad significativa (Paz-Trejo y Gómez-Arroyo, 2017). Se evaluó si la exposición "*in vitro*" a la PMT y al malatión, inducen aberraciones en los genes implicados en la etiología de la leucemia y el linfoma. La PMT indujo roturas en los genes KMT2A e IGH y aneuploidías en las células mononucleares de sangre periférica expuestas "*in vitro*". Ambos insecticidas indujeron roturas y fusiones en los genes estudiados. Este estudio presenta evidencia de daño en genes oncológicos causado por estos insecticidas (Navarrete-Meneses et al., 2017).

Entre los piretroides, la mayor proporción de estudios de genotoxicidad han sido realizados con CIP. Desde hace más de 20 años, ya se advertía de la preocupación acerca del potencial carcinogénico completo, con posibilidad de participar en la iniciación y promoción de tumores en ratones en estudios de 32 semanas de duración (Shukla et al., 2002). La DLM indujo linfomas en ratones y tumores de tiroides en ratas. La exposición dérmica a largo plazo a la DLM provocó la aparición de tumores cutáneos en ambos sexos de ratones albinos suizos (Ravula y Yenugu, 2021). Se destaca la nueva generación de estudios de genotoxicidad, que deberían ser considerados en la evaluación integral de cada compuesto químico, donde se analiza la activación de oncogenes específicos, y el intento de relacionarlos directamente con cánceres específicos como los publicados por Navarrete-Meneses et al. (2017) para PMT, y Şekeroğlu et al. (2021) para DLM. Otros autores habían propuesto la aplicación de la toxicoproteómica para desentrañar las relaciones entre la exposición a los plaguicidas y el cáncer (George y Shukla, 2011).

CARACTERIZACIÓN DEL POTENCIAL MUTAGÉNICO Y GENOTÓXICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CON DOBLE REGISTRO/ USO Y ALTO NÚMERO DE FORMULACIONES COMERCIALES DISPONIBLES

Entre los p.a. con uso dual en vegetales y animales (Tabla 1), aquellos con un alto número de registros comerciales destacan por su mayor potencial de incorporación en las vías de exposición humana.

Doble registro: Abamectina

Abamectina (ABM) junto con la ivermectina son avermectinas, potentes agentes quimioterapéuticos contra parásitos nematodos de los animales y contra numerosas plagas de artrópodos en el ámbito veterinario y agrícola. Solo ABM se usa en producción agrícola (33 formulaciones comerciales en Argentina) y pecuaria (10 formulaciones) en forma simultánea. Las avermectinas pueden persistir en el agua, los sedimentos, el suelo y los productos alimenticios, tienen una vida media corta y potencial de contaminación alimentaria (Bai y Ogbourne, 2016). Una revisión realizada en el 2010 que incluye los efectos genotóxicos de la ABM indica que no induce mutaciones genéticas "*in vitro*" e "*in vivo*" en células bacterianas o de mamífero, ni efecto clastogénico en estas últimas. En ese momento eran escasos los informes que concluyeran sobre su capacidad de inducir roturas de cadena simple de ADN "*in vitro*" (Molinari et al., 2010).

La EFSA indica que basados en los estudios de genotoxicidad disponibles, es poco probable que la ABM sea mutagénica o clastogénica. Sin embargo, se ha identificado una laguna en los datos para evaluar el potencial aneugénico, debido a la ausencia de estudios de inducción de MN "*in vitro*" o "*in vivo*"; no obstante, esto no suscita una preocupación grave, ya que la aneugenicidad se considera un mecanismo de umbral y, por lo tanto, es posible establecer valores de referencia (EFSA, 2022b).

En un estudio se investigó la citotoxicidad inducida por ABM en células de macrófagos de ratón (RAW264.7) y sus mecanismos subyacentes. La ABM provocó daño al ADN, como se demostró por el aumento de la relación 8-OHdG/dG en las células, incluso a una dosis relativamente baja (Liang et al., 2019). La ABM es una mezcla de avermectina B1a (>80 %) y avermectina B1b (<20

%). En un estudio sobre mecanismos de toxicidad de la avermectina B1 realizado con fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) normales, se observó que provocaba roturas de doble cadena en el ADN y apoptosis, detención del ciclo celular en la fase G0/G1 e inhibición de la proliferación celular en las células MEF (Yin et al., 2025).

Doble registro: Espinosad

Con 11 formulaciones comerciales disponibles en Argentina para uso agrícola y 28 para uso en mascotas. Desde una perspectiva regulatoria y de seguridad general, el espinosad es valorado positivamente por su origen natural y baja toxicidad en mamíferos. Estudios citados por Bacci et al., (2016) y Godineau et al., (2021) indican que el compuesto no presenta efectos carcinogénicos, mutagénicos ni neurotóxicos en mamíferos. Aun así, la evaluación de la EFSA (2018) identificó carencia de datos en la búsqueda de literatura sobre el p.a. y sus metabolitos, además de vacíos en toxicología de mamíferos, estudios de metabolismo comparativo "*in vitro*" y neurotoxicidad del desarrollo. También determinó que el metabolito spinosina B dio negativo para mutagenicidad en el test de Ames. Finalmente, expuso que se requieren estudios de genotoxicidad para el metabolito META-Li-4(5b) y aclaraciones sobre el potencial genotóxico de la pseudoaglicona de la espinosina A. Otros autores detectaron efectos adversos en modelos animales "*in vivo*", como en mamíferos. Sharma y Jain (2018) reportaron efectos genotóxicos leves mediante dos ensayos, MN y AC, en ratones expuestos a la formulación comercial (Tracer 45%®) con un aumento significativo de MN en la médula ósea exclusivamente con la dosis más alta de exposición (58 mg/kg) sin aumento de AC. Por otra parte, en el review de Mossa et al., (2018) se determinó la hepatotoxicidad y estrés oxidativo en ratas, conejos y en el pez tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*), y genotoxicidad en células de la médula ósea de rata sugiriendo que esto podría deberse tanto al p.a. como a los materiales inertes de la formulación.

Debido a su uso común y su presencia como residuo en alimentos como uvas, manzanas, brócolis, lechuga y tomates, Lazarević-Pašti et al., (2025) enfatizan la necesidad de realizar evaluaciones de riesgo acumulativo para espinosad.

La información sobre la genotoxicidad es fundamental para las sustancias químicas potencialmente carcinógenas, a la hora de determinar si una sustancia será adoptada y autorizada para su uso como plaguicida. La batería de ensayos estándar para esta evaluación consiste en un ensayo de mutación génica bacteriana, un ensayo "*in vitro*" de AC y/u otros daños cromosómicos en mamíferos, y un ensayo "*in vivo*" de MN en roedores (Horibe et al., 2018).

ANÁLISIS DE EXPOSICIONES AGREGADAS Y ACUMULATIVAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ESTUDIADOS

En la tabla 3 se destacan las múltiples vías y rutas (dietarias y no dietarias) de exposición agregada para cada uno de los diferentes p.a. con multipropósito y doble o triple registros oficiales.

Las combinaciones de posibles rutas por las cuales un determinado p.a. podría alcanzar a la población pueden ser dos, tres o hasta un máximo de 4 (residuo en un alimento de origen vegetal y animal, uso en mascotas, y contaminación del aire por uso en el hogar o en entornos de los animales).

Por otro lado, en cuanto al análisis de una exposición acumulativa de plaguicidas. es importante destacar que el agrupamiento de CAGs para la evaluación de exposición acumulativa se basa en efectos toxicológicos y modos/ mecanismos de toxicidad compartidos, y no únicamente en la similitud de estructura química. Sobre efectos tóxicos en las personas, más allá de los mutagénicos y genotóxicos, se reconocen 5 CAGs sobre neurotoxicidad según los efectos específicos: 1-inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) cerebral y/o eritrocitaria, alteraciones funcionales de tres divisiones del sistema nervioso (2- funciones motora, 3- sensorial, 4- autónoma) y 5- cambios histológicos neuropatológicos en los tejidos nerviosos (EFSA et al., 2019b).

En relación al CAGs de neurotoxicidad para los grupos químicos carbamatos, lactonas macrocíclicas, neonicotinoides, organosfosforados, piretroides y fenilpirazoles, se evidencian alteraciones de diversa magnitud en los componentes motor (CAGs 2), sensorial (CAGs 3) y autónomo (CAGs 4) del sistema nervioso. Excepto para la formamidina amitraz, que solo ha demostrado tener efecto en las divisiones motoras (CAGs 2) y sensorial (CAGs 3). Luego, para imidazoles y espinosinas, la EFSA los considera como parte del CAGs de neurotoxicidad, sin especificar el tipo.

En relación al CAGs 2, alteración funcional de la división motora del sistema nervioso, se contemplan la actividad locomotora, fuerza muscular y coordinación. Aquí, en forma adicional, la EFSA los organiza en 7 subgrupos. De los presentados en la tabla 1 pertenecen al subgrupo 1: CIP, DLM y FPL; subgrupo 2: ABM, carbaril, IMI, PMT y fentrotión; subgrupo 4: fosmet y metomilo; y subgrupo 6: Amitraz y LFN. Los p.a. espinosad, imazalil/ enilconazol y TFM no fueron ordenados por subgrupos.

El subgrupo 1 presenta certeza total respaldada por datos sólidos de dosis-respuesta, consistencia entre especies y un compromiso integral que incluye al sistema sensorial. En el subgrupo 2, la probabilidad se mantiene alta debido a mecanismos de acción claros, aunque existen vacíos puntuales como la falta de observaciones en una segunda especie o indicadores sensoriales espe-

Tabla 3. Identificación de vías y rutas de exposición agregada a principios activos multipropósito (fitosanitarios, productos veterinarios y domisanitarios) en Argentina.

Principio activo	Vías y rutas de exposición			
	Vía oral (dietaria)		Vía dérmica y/o inhalatoria (no dietaria)	
	Vegetal	Animal [a]	Mascotas	Ambiental [b]
Abamectina	x	x		
Amitraz	x	x	x	
Triflumurón	x			x
Lufenurón	x		x	x
Carbaril	x	x	x	
Metomilo	x			x
Fipronil	x	x	x	x
Imazalil/ enilconazol	x			x
Imidacloprid	x	x	x	x
Fenitrotión	x	x	x	
Fosmet	x		x	
Cipermetrina	x	x	x	x
Deltametrina	x	x	x	x
Permetrina	x	x	x	x
Espinosad	x		x	

[a]: se refiere a la ruta alimentos de origen animal; [b]: ruta aire contaminado por uso en el ambiente de los animales y/o saneamiento ambiental o uso en el hogar.

cíficos por cada sustancia. Por su parte, los grupos restantes reflejan una mayor debilidad en la información técnica. El Subgrupo 4 se define por la incertidumbre, ya que, pese a poseer estructuras químicas sospechosas, sus indicadores son escasos y dependen de datos obsoletos o incompletos, con una notable ausencia de estudios de neurotoxicidad. Finalmente, el Subgrupo 6 muestra la mayor heterogeneidad, donde solo una minoría de las sustancias presenta una probabilidad alta de efecto, mientras que la mayoría carece de registros de dosis-respuesta o ensayos específicos de neurotoxicidad (EFSA, 2019b).

Otro de los CAGs de mayor relevancia es el orientado al sistema tiroideo. Su conformación ha requerido ponderar la heterogeneidad de dianas biológicas en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, las restricciones en la información disponible sobre los MoA y la convergencia de diversos mecanismos fisiopatológicos en un efecto adverso común. Las categorías son CAG 2A: Sustancias que afectan a las células parafoliculares de la tiroides o al sistema de la calcitonina; y CAG 2B: Sustancias que afectan a las células foliculares de la tiroides o al sistema de las hormonas tiroideas (T3/T4). De los p,a listados en la tabla 1, identificamos en CAG 2A a IMI, y en CAG 2B a FPL, LFN, espinosad y también IMI. Este último, genera efectos propios de ambos CAGs, particularmente hiperplasia de células C y mineralización en el coloide folicular, lo cual se interpreta como un indicador de envejecimiento precoz del tejido tiroideo (EFSA, 2013)

Durante el análisis de la Tabla 1 también se identificaron insecticidas del grupo de las benzoilfenilureas, incluyendo un derivado halogenado (clorado y fluorado). Dado que mamíferos e insectos poseen fisiologías distintas, consideramos crítico evaluar el potencial de exposición acumulativo basándose en el órgano blanco en vertebrados. Toda esta familia química comparte

el mismo mecanismo de toxicidad, caracterizado por la inducción de hemoglobinemia y anemia hemolítica. En consecuencia, la exposición agregada a múltiples benzoilfenilureas a través de usos agrícolas y domisanitarios/veterinarios (como el uso de LFN o TFM podría ser evaluada de acuerdo con el objetivo toxicológico, es decir, el órgano, tejido o sistema afectado, sistema sanguíneo/hematopoyético (Bredsdorff et al., 2024).

Los integrantes de cada CAGs comparten un mecanismo de acción, blancos moleculares y/ o tisulares semejantes, lo cual los constituye en compuestos con los que se debiera tener un control particular o especial. La exposición combinada por contaminación de los alimentos de origen vegetal y animal con residuos, y el uso difundido en los hogares como insecticidas alertan sobre la sumatoria que debería realizarse. Esta situación está contemplada, por ejemplo, en Estados Unidos, donde se exige que se tengan en cuenta varios factores a la hora de realizar evaluaciones de riesgo como parte del procedimiento de fijación de límites de tolerancia. Entre estos factores se incluyen la especial susceptibilidad biológica de los niños, los efectos acumulativos de la exposición a plaguicidas con un MoA toxicológica común, y las exposiciones agregadas que se producen a través de diferentes vías (FQPA, 1996). En Latinoamérica, particularmente en el marco regulatorio argentino, la determinación de los Límites Máximos de Residuos (LMR) se encuentra estrechamente vinculada a los procesos de integración regional. A través de la Resolución GMC Nº 014/1995 del MERCOSUR, se estableció la adopción de los estándares del *Codex Alimentarius* (FAO/ WHO) como referencia técnica para el comercio de productos agrícolas, y consecuentemente los LMR allí establecidos. Dicha normativa se incorporó al ordenamiento jurídico argentino mediante la Resolución SAGPyA N° 561/1999, con el propósito de armonizar las tolerancias de plaguicidas y reducir las asimetrías técnicas entre los Estados miembros, quienes la incorporaron en 1996 (Paraguay) y 2002 (Brasil) (MERCOSUR, 1995; SAGPyA, 1999).

DISCUSIÓN E IMPACTO BAJO LA PERSPECTIVA "UNA SALUD"

Los insecticidas y fungicidas constituyen peligros importantes para la salud del medioambiente y mamíferos, incluido el ser humano. Cualquier sustancia química capaz de provocar alteraciones en el material genético o mutaciones tiene la potencialidad, en principio, de producir efectos carcinogénicos o teratogénicos en los sistemas de los mamíferos; aunque es claro que la consecuencia final de la exposición a sustancias que alteran el ADN depende del estado de desarrollo del organismo, del tipo de células afectadas y del tipo de alteración genética producida.

La información en monografías de la IARC y de los artículos científicos sobre investigaciones realizadas en genotoxicidad de estos compuestos fue utilizada para identificar el peligro intrínseco y los mecanismos (mutagenicidad) que pudieran conocerse de estas sustancias químicas de doble o triple registro, para luego inferir su riesgo agregado y acumulativo. Este perfil de exposición presenta desafíos científicos y regulatorios a considerar, bajo el concepto del paraguas de Una Salud, una única Salud, la de los seres vivos vegetales y animales, la de las personas y la del ambiente, las tres íntimamente relacionadas (Ferré y Gorla, 2023). El concepto "One Health" es un enfoque global liderado por la "Cuatripartita", conformada por: la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, antes OIE), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA).

Desde esta perspectiva, las consecuencias del uso de un mismo p.a. en las producciones primarias de alimentos, vegetal y animal, puede ilustrarse en diferentes situaciones problema: Resistencia cruzada, LMR en la ingesta diaria admisible (IDA), e impacto en el ambiente. Por ejemplo, el uso intensivo de ABM o FPL en cultivos, u otros p.a. de la tabla 1, puede generar poblaciones de insectos resistentes en el ambiente que luego afecten la eficacia de los tratamientos en animales, o viceversa (este ejemplo sería especialmente relevante en zonas mixtas agrícola-ganaderas).

En el plan de la inocuidad alimentaria, un consumidor puede estar expuesto a IMI, u otro p.a. de la tabla 1, por dos rutas simultáneas: vegetales y alimentos de origen animal. En este ejemplo en particular podríamos agregar, circunstancialmente, que en situaciones puede presentarse una tercera vía ruta de exposición directa, ya que se utiliza en hogares, y saneamiento ambiental (Tablas 2 y 3). Moléculas como la ivermectina, una avermectina no estudiada en esta revisión pero que pertenece al mismo grupo químico que abamectina, no solo se utilizan en el campo, sino también en tratamientos en medicina humana para la pediculosis y la escabiosis, y de manera destacada, en salud pública en programas de administración masiva de medicamentos para el control de enfermedades tropicales desatendidas. Adicionalmente, piretroides como CIP, la de mayor número de registros en las tres rutas de exposición consultadas, tiene incrementada la carga de exposición agregada en la población general.

En forma adicional, en cuanto al impacto ambiental, algunas moléculas como CIP son altamente tóxicas para los organismos acuáticos, su llegada a cursos de agua puede provenir tanto de la deriva de insectos tratados en área agrícola como del lavado de bretes ganaderos, para ejemplificar el riesgo de una repercusión negativa al ambiente por el doble uso de un mismo p.a.

Un asunto importante a considerar en todos los ensayos utilizados es las concentraciones "*in vitro*" o las dosis

"in vivo" empleadas en animales. En los ensayos *"in vitro"*, según la OECD, deben utilizarse concentraciones elevadas (a menudo basadas en límites de citotoxicidad) durante períodos cortos (de 3 a 72 h) para provocar un daño detectable, la concentración más alta deba apuntar a alcanzar una citotoxicidad del 55 ± 5 %. ¿Es esta postura la correcta para advertir los efectos de una exposición crónica real a bajas dosis durante muchos años de la vida de la persona? Creemos que la pregunta no tiene una respuesta de certeza. Por otro lado, Los ensayos "*in vivo*" emplean dosis basadas en la tolerancia fisiológica (la Dosis Máxima Tolerada) administradas a través de vías de exposición relevante, sin evidencia de toxicidad limitante en los estudios (Gorla et al., 2025).

La gran mayoría de los estudios de genotoxicidad de insecticidas y fungicidas en los últimos 10 años, han sido realizados con el ensayo cometa, de MN en alguna de sus versiones, y AC. Sería importante disponer de más cantidad de estudios que relacionen daño en oncogenes específicos asociados a determinados cánceres, o incorporar estudios de proteómica, así como estudios epidemiológicos poblacionales.

A campo, en contextos de prácticas reales, es muy raro que se dé la aplicación de un pesticida en solitario. En general se utilizan mezclas o cócteles. Existen antecedentes donde las mezclas de plaguicidas, cuando se administran conjuntamente, pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad observada en comparación con la toxicidad de cada uno de los p.a. por separado (Noaishi et al., 2013). Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de realizar ensayos más detallados sobre la toxicidad de la exposición a mezclas que sobre la exposición a un solo p.a.

La gran mayoría de las investigaciones científicas, conocimiento disponible a partir de los artículos publicados, son realizadas con el p.a. puro, y en menor proporción con las drogas comerciales. Y en este escenario escasean evaluaciones genotoxicológicas o mutagénicas de los metabolitos que, en breve, luego de una exposición al p.a., recorren el organismo. Los estudios de epidemiología toxicológica y los metabolitos informados para cada una de los p.a. destacados en esta revisión, alertan que los metabolitos tendrían que pasar a la escena de la evaluación de genotoxicidad. Solo a modo de ejemplo, la vida media de los piretroides es menor a 8 h, por lo que sería indicado pasar a estudiar los metabolitos de los piretroides cis-DCCA, trans-DCCA y 3-PBA (Ravula y Yenugu, 2021). Sin embargo, Hay pocos estudios muy significativos que han determinado la genotoxicidad por metabolitos y no por la droga madre (Cui et al., 2006).

Si se observa con detenimiento las fechas en que la IARC ha emitido su monografía sobre piretroides (1991), y las fechas en las que la USEPA ha definido el peligro carcinogénico para los p.a. en análisis: excepto el imazalil (en el 2018) y la PMT (en el 2020), los plaguicidas restantes de la tabla 1, han sido clasificados por la USEPA entre 1993 y 2004. Pero, la presente revisión de artículos donde se analizó la mutagenicidad- genotoxicidad estuvo enfocada a los últimos 10 años.; y con ella pudo advertirse que El volumen de artículos es copioso, principalmente en los 3 ensayos de uso más recientes y en una gran variedad de animales. Hemos excluido el análisis de algunos otros artículos, según criterio, y probablemente otros en forma involuntaria, pero podemos asegurar que los entes regulatorios disponen de una impresionante cantidad de información para actualizar la caracterización de peligro carcinogénico para estos p.a., información que tanto necesitamos los consumidores y habitantes de este planeta.

CONCLUSIONES

En Argentina, de los p.a. registrados en forma oficial para uso simultáneo en la producción frutihortícola, medicina veterinaria y salud pública, se destacan proporcionalmente piretroides (3), benzoilureas (2), fenilpirazol (1) y neonicotinoide (1). Solo dos piretroides, de los aquí identificados, tienen monografías de la IARC que evalúen su capacidad carcinogénica: DLM, y PMT, y no han podido ser clasificados respecto a su carcinogenicidad para el ser humano debido a la falta de evidencia en humanos. Se destaca que: CIP es el insecticida con mayor número de formulaciones comerciales y de triple registro en nuestro país, y está clasificado como un "posible carcinógeno humano según la USEPA". Por otro lado, no se dispone de monografías semejantes para neonicotinoides. La USEPA dispone de información sobre compuestos evaluados por su carcinogenicidad actualizada al 2024, mientras que la última monografía sobre pesticidas elaborada por la IARC es del 2019. La presente revisión ha sido demostrativa de la necesidad y relevancia de una reclasificación por parte de los entes regulatorios, para, al menos, piretroides y neonicotinoides, basándose en las abundantes pruebas de genotoxicidad que están disponibles en la literatura científica internacional.

Los resultados obtenidos sientan las bases para un marco de toma de decisiones orientado a seleccionar los p.a. que requieren priorización según su potencial carcinogénico. Asimismo, permiten evaluar el riesgo por exposición agregada y acumulativa a los principales p.a., considerando los patrones de consumo, la cultura y los estilos de vida característicos del país más austral de Latinoamérica.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Saeed, F. A., Naz, S., Saeed, M. H., Hussain, R., Iqbal, S., Mustafa Chatha, A. M., ... Akram, R. (2023). Oxidative Stress, Antioxidant Enzymes, Genotoxicity and Histopathological Profile in *Oreochromis niloticus* Exposed to Lufenuron. Pak. Vet. J., 43(1).

ANMAT (2026) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/productos-de-uso-domestico/listados-de-productos-domisanitarios/productos-de-0 (consultado Abril 2026).

Bacci L., Lupi D., Savoldelli S., Rossaro B. (2016) A review of Spinosyns, a derivative of biological acting substances as a class of insecticides with a broad range of action against many insect pests. J. Entomol. Acarol. Res. 48: 40-52.

Badgujar P.C., Selkar N.A., Chandratre G.A., Pawar N.N., Dighe V.D., Bhagat S.T., Vanage G.R. (2017) Fipronil-induced genotoxicity and DNA damage in vivo: protective effect of vitamin E. Hum. Exp. Toxicol. 36: 508-519.

Bagri P., Kumar V., Sikka A.K. (2016) Assessment of imidacloprid-induced mutagenic effects in somatic cells of Swiss albino male mice. Drug Chem. Toxicol. 39: 412-417.

Bai S.H., Ogbourne S. (2016) Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. Chemosphere 154: 204-214.

Basal W.T., Ahmed A.R.T., Mahmoud A.A., Omar A.R. (2020) Lufenuron induces reproductive toxicity and genotoxic effects in pregnant albino rats and their fetuses. Sci. Rep. 10:19544.

Bolognesi C., Morasso G. (2000) Genotoxicity of pesticides: potential risk for consumers. Trends Food Sci. Technol. 11: 182-187.

Bredsdorff L., Nørby K., Petersen A.B., Beltoft V., Boberg J. (2024) DTU Nacional Food Institute. Update of a database of toxicological effects of pesticides in view of performing cumulative risk assessments. Part 1: Catalogue of toxicity endpoints and data model for the collection of toxicity endpoints. EFSA Supporting Publication EN-9137, Parma, Italy.

Bruinen de Bruin Y., Franco A., Ahrens A., Morris A., Verhagen H., Kephalopoulos S., Fantke P. (2022) Enhancing the use of exposure science across EU chemical policies as part of the European Exposure Science Strategy 2020–2030. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 32: 513-525.

Burella P.M., Odetti L.M., Simoniello M.F., Poletta G.L. (2018) Oxidative damage and antioxidant defense in *Caiman latirostris* (Broad-snouted caiman) exposed in ovo to pesticide formulations. Ecotoxicol. Environ. Saf. 161: 437-443.

CASAFE, Camara de Sanidad Agropecuaria y de Fertilizantes. (2025) Guía online de productos fitosanitarios. https://guiaonline.casafe.org/

Cattaneo I., Kalian A.D., Di Nicola M.R., Dujardin B., Levorato S., Mohimont L., Dorne J.L.C. (2023) Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals at the European food safety authority: principles, guidance documents, applications and future challenges. Toxins 15: 40.

Coalova I., Andrioli N., March H., de Molina M.D.C.R., Chaufan G. (2025) Assessment of cell death and genotoxic potential of glyphosate and cypermethrin formulations, individually and in combination, in HEp-2 cells. Environ. Toxicol. Pharmacol. 119:104815.

Codex Alimentarius (2026) https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/es/ (consultado abril 2026).

Cui Y., Guo J., Xu B., Chen Z. (2006) Potential of chlorpyrifos and cypermethrin forming DNA adducts. Mutat. Res. Gen. Tox. En. 604: 36-41.

Cunha F.D., Sousa N.D., Santos R.F., Meneses J.O., Couto M.V., Almeida F.T., Sena Filho J.G., Carneiro P., Maria A.N., Fujimoto R.Y. (2018) Deltamethrin-induced nuclear erythrocyte alteration and damage to the gills and liver of *Colossoma macropomum*. Environ. Sci. Pollut. Res. 25: 15102-15110.

Davico C.E., Loteste A., Parma M.J., Poletta G., Simoniello M.F. (2020) Stress oxidative and genotoxicity in *Prochilodus lineatus* (Valenciennes, 1836) exposed to commercial formulation of insecticide cypermethrin. Drug Chem. Toxicol. 43: 79-84.

de Arcaute C.R., Laborde M.R., Soloneski S., Larramendy M.L. (2023) Do environmentally relevant concentrations of the neonicotinoid insecticide imidacloprid induce DNA damage and oxidative stress on *Cnesterodon decemmaculatus* (Jenyns, 1842). Environ. Toxicol. Pharmacol. 100: 104123.

EFSA (2008) The European Food Safety Authority. Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) on a request from the EFSA evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. EFSA J. 704: 1-85.

EFSA (2013) The European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. EFSA J. 11: 3293.

EFSA (2018) The European Food Safety Authority. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance spinosad. EFSA J. 16: 5252.

EFSA (2019b) The European Food Safety Authority. Scientific report on the establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the nervous system. EFSA J. 17: 5800.

EFSA, Alvarez F., Arena M., Auteri D., Binaglia M., Castoldi A.F., Chiusolo A., Colagiorgi A., Mathilde Colas M., Federica Crivellente F., Chloe De Lentdecker C., Mark Egsmose M., Gabriella Fait G., Franco Ferilli F., Varvara Gouliarmou V., Laia Herrero Nogareda L., Alessio Ippolito A., Frederique Istace F., Samira Jarrah S., Dimitra Kardassi D., Kienzler A, et al. (2022b) European Food Safety Authority. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin. EFSA J. 20: e07544.

FAO/WHO (2024) Food and Agriculture/World Health Organization. Pesticide residues in food 2022. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

FDA (2015) Food and Drug Administration. Guidance for industry #116: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Genotoxicity testing VICH GL23(R). U.S. Food and Drug Administration, Rockville, USA.

Ferré D.M., Gorla N.B.M. (2023) De relaciones tóxicas a un vínculo amoroso: el ambiente, los animales y nosotros. Editorial Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Ferré D.M., Jotallan P.J., Lentini V., Ludueña H.R., Romano R.R., Gorla N.B. (2020a) Biomonitoring of the hematological, biochemical and genotoxic effects of the mixture cypermethrin plus chlorpyrifos applications in bovines. Sci. Total Environ. 726: 138058.

Ferré D.M., Ludueña H.R., Romano R.R., Gorla N.B.M. (2020b) Evaluation of the genotoxic potential of cypermethrin, chlorpyrifos and their subsequent mixture, on cultured bovine lymphocytes. Chemosphere 243: 125341.

Ferré D.M., Quero A.A.M., Hernández A.F., Hynes V., Tornello M.J., Lüders C., Gorla N.B.M. (2018) Potential risk of chlorpyrifos and cypermethrin dietary exposure arising from its used in crops and also in beef cattle productions. Environ. Monit. Assess. 190: 292.

FQPA (1996) Food Quality Protection Act of 1996. Pub. L. No. 104-170, 110 Stat. 1489, Washington, USA.

George J., Shukla Y. (2011) Pesticides and cancer: insights into toxicoproteomic-based findings. J. Proteomics 74: 2713-2722.

Godineau E., Pascanu V., Bigot A., Whittingham W.G. (2021) Use of Renewable Resources Towards the Sustainable Production of Crop Protection Agents. Chimia 75: 772-772.

González E.C.L., Siroski P.A., Poletta G.L. (2019) Genotoxicity induced by widely used pesticide binary mixtures on *Caiman latirostris* (broad-snouted caiman). Chemosphere 232: 337-344.

Gorla N.B.M., Nieves M., Ferré D.M. (2025) Genotoxicity in Unconventional Mammalian Models of Wild, Urban, and Agricultural Ecosystems: A Systematic Review Under the One Health Approach. Genes 16: 525.

Hong Y., Yang X., Huang Y., Yan G., Cheng Y. (2018) Oxidative stress and genotoxic effect of deltamethrin exposure on the Chinese mitten crab, *Eriocheir sinensis*. Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 212: 25-33.

Horibe A., Odashima S., Hamasuna N., Morita T., Hayashi M. (2018) Weight of contribution of in vitro chromosomal aberration assay for evaluation of pesticides: Experience of risk assessment at the Food Safety Commission of Japan. Reg. Toxicol. Pharmacol. 95:133-141.

IARC (1974) International Agency for Research on Cancer. Some organochlorine pesticides. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 5: 1-354. IARC, Lyon, France.

IARC (1976) International Agency for Research on Cancer. Some carbamates, thiocarbamates and carbazides. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 13: 1-341. IARC, Lyon, France.

IARC (1983) International Agency for Research on Cancer. Miscellaneous pesticides. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 30: 1-435. IARC, Lyon, France.

IARC (1987) International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1–42. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. Suppl. 7: 1-440. IARC, Lyon, France.

IARC (1991) International Agency for Research on Cancer. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 53: 1-586. IARC, Lyon, France.

IARC (2001) International Agency for Research on Cancer. Some thyrotropic agents. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 79: 1-347. IARC, Lyon, France.

IARC (2016) International Agency for Research on Cancer. DDT, lindane, and 2,4-D. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 113: 1-510. IARC, Lyon, France.

IARC (2017) International Agency for Research on Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 112: 1-556. IARC, Lyon, France.

IARC (2019) International Agency for Research on Cancer. Pentachlorophenol and some related compounds. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 117: 1-450. IARC, Lyon, France.

IARC (2026) International Agency for Research on Cancer. List of classifications-IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. https://monographs.iarc.who.int/list-of-%20classifications (consultado Abril 2026).

Ilyushina N.A., Egorova O.V., Masaltsev G.V., Averianova N.S., Revazova Y.A., Rakitskii V.N., Goumenou M., Vardavas A., Stivaktakis P., Tsatsakis A. (2020) Genotoxicity of mixture of imidacloprid, imazalil and tebuconazole. Toxicol. Rep. 7: 1090-1094.

Iturburu F.G., Simoniello M.F., Medici S., Panzeri A.M., Menone M.L. (2018) Imidacloprid causes DNA damage in fish: clastogenesis as a mechanism of genotoxicity. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 100: 760-764.

Kalashnikova, A., Dodmane, P., Rinkus, S., Lohstroh, P. N., Dong, Q., Darsie, B., DuTeaux, S. (2023). Department of Pesticide Regulation. Response to comments by the office of environmental health hazard assessment en DPR 2021 draft characterization document for fipronil, https://www.cdpr.ca.gov/wp-content/uploads/2024/10/oehha_fipronil_response_toxicity_comments.pdf

Kalra, S., Sangha, G. K. (2021). Cytogenesis Effects on Sub-chronic administration of Cypermethrin in Albino Wistar Rats by different Mammalian Bio-assays. Pest.Res.J., 33(2), 25-34.

Kennedy M.C., Glass C.R., Bokkers B., Hart A.D., Hamey P.Y., Kruisselbrink J.W., van Klaveren J.D. (2015) A European model and case studies for aggregate exposure assessment of pesticides. Food Chem. Toxicol. 79: 32-44.

Kiraççakali A.N., Oğuz A.R. (2020) Determination of cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage from deltamethrin on primary hepatocyte culture of Lake Van fish, Alburnus tarichi. Chem. Ecol. 36: 651-662.

Lazarević-Pašti T., Milanković V., Tasić T., Petrović S., Leskovac A. (2025) With or Without You? -A Critical Review on Pesticides in Food. Foods 14: 1128.

Liang Y., Dong B., Pang N., Hu J. (2019) ROS generation and DNA damage contribute to abamectin-induced cytotoxicity in mouse macrophage cells. Chemosphere 234:328-337.

Martin P., Carroquino M.J., Ordóñez J.M., Moya J. (2016) La Evaluación de riesgos en salud. Guía metodológica. Aplicaciones prácticas de la metodología de Evaluación de riesgos en salud por exposición a químicos. Sociedad Española de Sanidad Ambiental, Madrid, España.

Menz M., Götz M.E., Gündel U., Zeller A., Heusinkveld H., Braakhuis H., Marx-Stoelting P. (2023) Genotoxicity Assessment: Opportunities, Challenges and Perspectives for Quantitative Evaluations of Dose–Response Data. Arch. Toxicol. 97: 2303-2328.

MERCOSUR (1995) Mercado Común del Sur. Resolución GMC Nº 014/1995. Residuos de plaguicidas en productos agropecuarios alimenticios in natura. https://normas.mercosur.int/public/normativas/1872 (consultado Abril 2026).

Molinari G., Soloneski S., Larramendy M.L. (2010) New ventures in the genotoxic and cytotoxic effects of macrocyclic lactones, abamectin and ivermectin. Cytogenet. Genome Res. 128: 37-45.

Mossa A.T.H., Mohafrash S.M.M., Chandrasekaran N. (2018) Safety of natural pesticide active substances approved for conventional vs. organic agriculture in Pharmacol. Toxicol. 17: 30-38.

Mužinić V., Ramić S., Želježić D. (2019) Chromosome missegregation and aneuploidy induction in human peripheral blood lymphocytes in vitro by low concentrations of Chlorpyrifos, Imidacloprid and α-Cypermethrin. Environ. Mol. Mutag. 60:72-84.

Navarrete-Meneses M.P., Salas-Labadía C., Sanabrais-Jiménez M., Santana-Hernández J., Serrano-Cuevas A., Juárez-Velázquez R., Pérez-Vera P. (2017) Exposure to the insecticides permethrin and malathion induces leukemia and lymphoma-associated gene aberrations in vitro. Toxicol. In Vitro 44: 17-26.

Ncir M., Ben Salah G., Kamoun H., Makni Ayadi F., Khabir A., El Feki A., Saoudi M. (2016) Histopathological, oxidative damage, biochemical, and genotoxicity alterations in hepatic rats exposed to deltamethrin: modulatory effects of garlic (Allium sativum). Can. J. Physiol. Pharmacol. 94: 571-578.

Noaishi M.A., Allah A.A., Afify M.M.M. (2013) Oral and dermal exposure of chlorpyrifos and cypermethrin mixture induced cytogenetic, histopathological damage and oxidative stress in rats. J. Am. Sci. 9: 56-65.

NRC (2009) National Research Council. Science and decisions: Advancing risk assessment. National Academies Press, Washington, USA.

Odetti L.M., Chacón C.F., Siroski P.A., Simoniello M.F., Poletta G.L. (2023) Effects of glyphosate, 2,4-D, chlorantraniliprole, and imidacloprid formulations, separately and in mixtures in *Caiman latirostris* hatchlings. Toxicol. Appl. Pharmacol. 469: 116544.

Odetti L.M., González E.L., Romito M.L., Simoniello M.F., Poletta G.L. (2020) Genotoxicity and oxidative stress in *Caiman latirostris* hatchlings exposed to pesticide formulations and their mixtures during incubation period. Ecotoxicol. Environ. Saf. 193: 110312.

Paravani E.V., Simoniello M.F., Poletta G.L., Casco V.H. (2019) Cypermethrin induction of DNA damage and oxidative stress in zebrafish gill cells. Ecotoxicol. Environ. Saf. 173: 1-7.

Patel S., Pandey A.K., Bajpayee M., Parmar D., Dhawan A. (2006) Cypermethrin-induced DNA damage in organs and tissues of the mouse: evidence from the comet assay. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 607: 176-183.

Paz-Trejo C., Gómez-Arroyo S. (2017) Genotoxic evaluation of common commercial pesticides in human peripheral blood lymphocytes. Toxicol. Ind. Health 33: 938-945.

Pereira A.G.P., Davico C.E.D., Oliveira B.R.F.O.F., Izídio G.S.I. (2022) Critical review: regulatory differences among countries expose the permissiveness in the use of hazardous pesticides in Brazil. Ecotoxicol. Environ. Contam. 17: 2-19.

Qureshi I.Z., Bibi A., Shahid S., Ghazanfar M. (2016) Exposure to sub-acute doses of fipronil and buprofezin in combination or alone induces biochemical, hematological, histopathological and genotoxic damage in common carp (Cyprinus carpio L.). Aquat. Toxicol. 179: 103-114.

Ravula A.R., Yenugu S. (2021) Pyrethroid based pesticides–chemical and biological aspects. Crit. Rev. Toxicol. 51: 117-140.

SAGPyA (1999) secretaria de Agricultura, Pesca y Alimentos. Resolución SAGPyA Nº 561/ 1999. Sanidad vegetal. Residuos de plaguicidas en prod. Agropecuarios.https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=60786. (consultado Abril 2026).

Sankar P., Telang, A.G., Ramya K. (2023) Effect of Piperine on Cypermethrin-Induced Genotoxicity in Wistar Rats. Indian Journal of Vet. Sci. Biotech. 19.

Sarialtin S.Y., Yalçın C.Ö. (2025) P24-09 In silico analysis to predict the mutagenicity, genotoxicity, and carcinogenicity of neonicotinoid insecticides. Toxicol. Lett. 411: S304.

Şekeroğlu V., Ertürk B., Şekeroğlu Z.A. (2021) Effects of deltamethrin and thiacloprid on cell viability, colony formation and DNA double-strand breaks in human bronchial epithelial cells. Chemosphere 263: 128293.

SENASA (2026a) Servicio Nacional de Sanidad Agroalimentaria. Registro Nacional de Terapéutica vegetal. https://aps2.senasa.gov.ar/vademecum/app/publico (consultado Abril 2026).

SENASA (2026b) Servicio Nacional de Sanidad Agroalimentaria. Registro de Productos Veterinarios. https://aps2.senasa.gov.ar/vademecum-Vet/app/publico/farmacos

SENASA (2025) Servicio Nacional de Sanidad Agroalimentaria. Resolución SENASA N° 0011/2025.https://digesto.senasa.gob.ar/items/show/891 (consultado Abril 2026).

Seven B., Kültiğin Çavuşoğlu Yalçin, E., Acar, A. (2022) Investigation of cypermethrin toxicity in Swiss albino mice with physiological, genetic and biochemical approaches. Sci. Rep. 12:11439.

Sharma A., Gill J.P.S., Rampal S., Bedi J.S. (2019) Evaluation of Genotoxicity Induced by Low Dose Oral Exposure of Deltamethrin in Mice Model. J. Anim. Res. 9: 657-666.

Sharma R., Jain S.K. (2018) Spinosad: Sub-acute genotoxicity studies in mice. J. Vet. Pharmacol. Toxicol. 17:30-38.

Sharma R., Jindal R. (2022) In vivo genotoxic effects of commercial grade cypermethrin on fish peripheral erythrocytes. Environ. Mol. Mutagen. 63: 204-214.

Sharma S., Samarth R.M., Sharma M., Sharma R., Sarma D.K., Mathur N., Nunia V. (2026) Genotoxic and mutagenic response of routinely used pesticides at existent field concentrations. J. Saudi Soc. Agric. Sci. 25: 29.

Shukla Y., Yadav A., Arora A. (2002) Carcinogenic and cocarcinogenic potential of cypermethrin on mouse skin. Cancer Lett. 182: 33-41.

Stephenson G.R., Ferris I.G., Holland P.T., Nordberg M. (2006) Glossary of terms relating to pesticides (IUPAC Recommendations 2006). Pure Appl. Chem. 78: 2075–2154.

Sundaramoorthy R., Velusamy Y., Balaji A.P.B., Mukherjee A., Chandrasekaran N. (2016) Comparative cytotoxic and genotoxic effects of permethrin and its nanometric form on human erythrocytes and lymphocytes in vitro. Chem. Biol. Interact. 257: 119-124.

Teeguarden J.G., Tan Y.M., Edwards S.W., Leonard J.A., Anderson K.A., Corley R.A., Williams D.E. (2016) Completing the link between exposure science and toxicology for improved environmental health decision making: the aggregate exposure pathway framework. Environ. Sci. Technol. 50: 4579-4586.

Thompson D.A., Lehmler H.J., Kolpin D.W., Hladik M.L., Vargo J.D., Schilling K.E., Field R.W. (2020) A critical review on the potential impacts of neonicotinoid insecticide use: current knowledge of environmental fate, toxicity, and implications for human health. Environ. Sci. Process. Impacts 22: 1315-1346.

Timoumi R., Amara I., Ayed Y., Ben Salem I., Abid-Essefi S. (2020) Triflumuron induces genotoxicity in both mice bone marrow cells and human colon cancer cell line. Toxicol. Mech. Methods 30: 432-439.

Uçar A., Parlak V., Çilingir Yeltekin A., Özgeriş F.B., Çağlar Ö., Türkez H., Atamanalp M. (2021) Assesment of hematotoxic, oxidative and genotoxic damage potentials of fipronil in rainbow trout Oncorhynchus mykiss, Walbaum. Toxicol. Mech. Methods 31: 73-80.

USEPA (1989a) U.S. Environmental Protection Agency. Cypermethrin Pesticide Fact Sheet. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, USA.

USEPA (1989b) U.S. Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for Superfund. Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part A) (EPA/540/1-89/002). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, USA.

USEPA (1997) United States Environmental Protection Agency. Office of Pesticide Programs reference dose tracking report. Washington, D.C. [Online]. http://ace.orst.edu/info/nptn/ tracking/tracking.htm.

USEPA (2000) U.S. Environmental Protection Agency. Fipronil: Third Reevaluation - Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, USA.

USEPA (2005) U.S. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment (EPA/630/P-03/001F). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, USA.

USEPA (2014) U.S. Environmental Protection Agency. Framework for human health risk assessment to inform decision making (EPA/100/R-14/001). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, USA.

USEPA (2024) U.S. Environmental Protection Agency. Chemicals evaluates for carcinogenic potential by the office of pesticide program https://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf (consultado Abril 2026).

Vardavas A.I., Stivaktakis P.D., Tzatzarakis M.N., Fragkiadaki P., Vasilaki F., Tzardi M., Alegakis A.K., Tsatsakis A.M. (2016) Long-term exposure to cypermethrin and piperonyl butoxide cause liver and kidney inflammation and induce genotoxicity in New Zealand white male rabbits. Food Chem. Toxicol. 94: 250-259.

WHO (2020) World Health Organization. https://www.who.int/docs/default-source/documents/human-health-risk-assessment-toolkit.pdf (consultado Abril 2026).

WHO/FAO (2009) World Health Organization/Food and Agriculture Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408 (consultado April 2026).

WHO/IPCS (2021) World Health Organization/International Programme on Chemical. Safety https://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj8.pdf (consultado April 2026).

Yin H., Zheng Y., Chen M., Ding M., Zhang L., Wang R., Liu X. (2025) Pesticide avermectin B1a exerts cytotoxicity by blocking the interaction between mini-chromosome maintenance 6 protein (MCM6) and chromatin licensing and DNA replication factor 1 (CDT1). Environ. Pollut. 364: 125377.

Ziliotto L., Luna S.P.L., Almeida Filho D.A., Resende L.O., Aun A.G., Braz M.G. (2017) Genotoxicity assessment of fipronil (frontline plus®) in *Canis familiaris*. Pesq. Vet. Bras. 37: 257-260.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 73-89; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

EFECTOS EN LA SALUD Y GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN POBLACIONES BOLIVIANAS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE

HEALTH EFFECTS AND GENOTOXICITY OF PESTICIDE EXPOSURE IN BOLIVIAN POPULATIONS: A SCOPING REVIEW

Tirado Bustillos N.S.[1,2], Barrón Cuenca J.[1]

[1] Unidad de Genética Toxicológica - Instituto de Genética - Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

[2] Academia Nacional de Ciencias de Bolivia

Corresponding author:
Noemi Sandra Tirado Bustillos
nstirado@umsa.bo

ORCID 0000-0002-9098-0078

Cite this article as:
Tirado Bustillos N.S., Barrón Cuenca J. 2026. EFECTOS EN LA SALUD Y GENOTOXICIDAD POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN POBLACIONES BOLIVIANAS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 73-89.

Received: 06/09/2026
Accepted: 10/18/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.06

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

En Bolivia, el incremento del uso de plaguicidas en sistemas agrícolas empresariales y familiares ha generado preocupación por sus posibles efectos sobre la salud de las poblaciones expuestas. Aunque se han desarrollado diversos estudios nacionales de biomonitoreo humano, la evidencia permanece dispersa y no ha sido integrada de manera sistemática. El objetivo de esta revisión de alcance fue sintetizar y analizar críticamente la evidencia científica disponible sobre la exposición a plaguicidas, sus efectos en la salud, el daño genotóxico y los factores de susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas. Se realizó una revisión de alcance de la literatura científica correspondiente al periodo enero 2000 - diciembre 2025. Se incluyeron estudios biomédicos, epidemiológicos y citogenéticos realizados en poblaciones bolivianas con exposición ocupacional, ambiental o doméstica a plaguicidas. La evidencia se organizó considerando biomarcadores de exposición, biomarcadores de efecto incluidos los genotóxicos y citogenéticos y biomarcadores de susceptibilidad genética. Se incluyeron 23 estudios, desarrollados principalmente en poblaciones de La Paz, Cochabamba, Santa Cruz y Chuquisaca. Los biomarcadores genotóxicos y citogenéticos, particularmente el ensayo cometa, los micronúcleos y las aberraciones cromosómicas, mostraron mayores niveles de daño en varios grupos expuestos respecto de los grupos de comparación. Los estudios de susceptibilidad genética evaluaron principalmente variantes de GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1 y PON1 La evidencia disponible muestra asociaciones entre la exposición a plaguicidas y diferentes alteraciones biológicas y de salud en poblaciones bolivianas; sin embargo, el predominio de estudios transversales, la heterogeneidad metodológica y la limitada cobertura geográfica restringen la inferencia causal y la generalización de los hallazgos. Se requieren estudios longitudinales y multicéntricos que integren biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad para fortalecer el biomonitoreo humano y la vigilancia de la salud ocupacional y ambiental en Bolivia.

Palabras clave: Plaguicidas, Genotoxicidad, Biomarcadores, Biomonitoreo humano, Salud ocupacional, Bolivia

ABSTRACT

In Bolivia, the increasing use of pesticides in both commercial and family farming systems has raised concerns about their potential effects on the health of exposed populations. Although several human biomonitoring studies have been conducted in the country, the available evidence remains scattered and has not been systematically integrated. This scoping review aimed to synthesize and critically analyze the available scientific evidence on pesticide exposure, associated health effects, genotoxic damage, and genetic susceptibility factors in Bolivian populations. A scoping review of the scientific literature published between January 2000 and December 2025 was conducted. Biomedical, epidemiological, and cytogenetic studies involving Bolivian populations with occupational, environmental, or domestic pesticide exposure were included. The evidence was organized according to biomarkers of exposure, biomarkers of effect—including genotoxic and cytogenetic biomarkers—and biomarkers of genetic susceptibility. A total of 23 studies were included, conducted mainly in populations from La Paz, Cochabamba, Santa Cruz, and Chuquisaca. Exposure biomarkers documented the presence of persistent pesticides and metabolites of non-persistent pesticides in biological matrices. The studies identified associations between pesticide exposure and biochemical, metabolic, neurocognitive, renal, respiratory, and reproductive alterations. Genotoxic and cytogenetic biomarkers, particularly the comet assay, micronucleus assay, and chromosomal aberrations, showed higher levels of damage in several exposed groups compared with comparison groups. Genetic susceptibility studies mainly evaluated variants in GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1, and PON1; however, the available evidence was more limited and the findings were not consistent across studies. The available evidence indicates associations between pesticide exposure and different biological and health alterations in Bolivian populations. However, the predominance of cross-sectional studies, methodological heterogeneity, and limited geographical coverage restrict causal inference and the generalizability of the findings. Longitudinal and multicenter studies integrating biomarkers of exposure, effect, and susceptibility are needed to strengthen human biomonitoring and occupational and environmental health surveillance in Bolivia.

Key words: Pesticides, Genotoxicity, Biomarkers, Human Biomonitoring, Occupational Health, Bolivia

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la agricultura boliviana ha experimentado importantes transformaciones caracterizadas por la coexistencia de diferentes sistemas productivos, desde la agricultura empresarial de gran escala orientada principalmente a la exportación, predominante en las tierras bajas, hasta la agricultura familiar tradicional o de subsistencia, desarrollada principalmente en los valles y el altiplano. Esta heterogeneidad productiva condiciona los patrones de uso, comercialización y distribución de insumos agrícolas, particularmente de plaguicidas, en las diferentes regiones del país.

Los registros del Instituto Nacional de Estadística (INE) muestran un incremento importante en el ingreso legal de agroquímicos al país. De acuerdo con la información disponible sobre su distribución, los herbicidas, insecticidas y fungicidas constituyen los principales grupos de plaguicidas utilizados en Bolivia (Bickel, 2018; INE, 2020). Paralelamente, los estudios de biomonitoreo realizados en poblaciones bolivianas han documentado la presencia de plaguicidas y/o sus metabolitos en matrices biológicas como sangre, orina y tejido adiposo de poblaciones expuestas (Arrebola et al., 2012a; Barrón Cuenca et al., 2019; Mercado et al., 2024). Asimismo, se han detectado compuestos organoclorados en muestras maternas y de recién nacidos, evidenciando exposición durante etapas sensibles del desarrollo (Arrebola et al., 2016).

A pesar de la existencia de un marco normativo nacional y regional para la regulación de plaguicidas, se han descrito limitaciones relacionadas con su control y uso en el país. Investigaciones socioambientales han señalado la utilización de ingredientes activos restringidos o prohibidos en otras jurisdicciones, así como deficiencias en las medidas de protección durante su manipulación (Bascopé & Bickel, 2018; Jacobi, 2018). Estas condiciones pueden generar escenarios complejos de exposición ocupacional, ambiental y doméstica, particularmente en comunidades agrícolas.

En este contexto, el biomonitoreo humano constituye una herramienta importante para evaluar la exposición a agentes químicos y las respuestas biológicas asociadas. Los biomarcadores utilizados en biomonitoreo humano se clasifican tradicionalmente en tres categorías: **biomarcadores de exposición, biomarcadores de efecto y biomarcadores de susceptibilidad**. Los biomarcadores de exposición permiten identificar o cuantificar un compuesto exógeno, sus metabolitos o productos de interacción en el organismo y proporcionan información sobre la dosis interna. Los biomarcadores de efecto permiten identificar alteraciones biológicas asociadas con la exposición, que pueden manifestarse antes del desarrollo de enfermedad clínica. Por su parte, los biomarcadores de susceptibilidad reflejan características individuales, frecuentemente de origen genético, capaces de modificar la respuesta biológica frente a la exposición a xenobióticos (Gil Hernández, 2000; Bolognesi, 2003). Esta clasificación constituye el marco conceptual utilizado para organizar y analizar la evidencia incluida en la presente revisión.

Dentro de los biomarcadores de efecto, las herramientas empleadas en genética toxicológica, como el ensayo cometa (EC), la prueba de micronúcleos (MN), las aberraciones cromosómicas (AC) y los intercambios de cromátidas hermanas (ICH), permiten evaluar diferentes tipos de alteraciones genéticas y citogenéticas. El ensayo cometa es particularmente sensible para detectar daño primario del ADN, mientras que los micronúcleos y las aberraciones cromosómicas aportan información sobre daño cromosómico (Bolognesi, 2003; Sánchez-Alarcón et al., 2021). En conjunto, estas herramientas han sido ampliamente utilizadas en estudios de biomonitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas.

De manera complementaria, la evaluación de variantes en genes involucrados en la biotransformación de xenobióticos, como GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1 y PON1, permite explorar la susceptibilidad genética individual. Las diferencias genéticas en enzimas relacionadas con la bioactivación o detoxificación de compuestos pueden contribuir a la variabilidad interindividual de la respuesta biológica frente a una exposición determinada. Por ello, la integración de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad puede proporcionar una caracterización más amplia del biomonitoreo humano que la evaluación aislada de cada componente.

En Bolivia, la evidencia sobre exposición a plaguicidas y sus posibles efectos biológicos y en la salud se encuentra distribuida entre artículos científicos, tesis académicas e informes técnicos, y los estudios disponibles presentan heterogeneidad en cuanto a poblaciones, regiones, plaguicidas y biomarcadores evaluados. Esta fragmentación dificulta una visión integrada del conocimiento disponible y la identificación de los principales vacíos de investigación.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión de alcance fue examinar, sintetizar y analizar críticamente la evidencia científica disponible entre 2000 y 2025 sobre la exposición a plaguicidas, los efectos en la salud, la toxicidad sistémica, el daño genotóxico y la susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas, así como identificar vacíos de conocimiento y prioridades para futuras investigaciones y acciones de salud pública.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó una revisión de alcance (*scoping review*) con enfoque descriptivo y analítico, orientada a identificar, sintetizar y analizar la evidencia científica disponible

sobre la exposición a plaguicidas y sus efectos en la salud, la toxicidad sistémica, el daño genotóxico y la susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas.

El diseño metodológico siguió las directrices de la extensión PRISMA para revisiones de alcance (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018) y el marco conceptual propuesto por Arksey & O'Malley (2005), complementado con las recomendaciones de Levac et al. (2010) para la formulación de la pregunta de investigación y la síntesis de la evidencia.

Pregunta de investigación

La pregunta de investigación se formuló siguiendo el marco PCC (Población, Concepto, Contexto):

- Población (P): trabajadores agrícolas, fumigadores de control vectorial y habitantes de comunidades rurales con exposición ocupacional, ambiental o doméstica a plaguicidas.
- Concepto (C): exposición a plaguicidas y efectos biológicos y en la salud evaluados mediante biomarcadores de exposición, biomarcadores de efecto (incluidos indicadores bioquímicos, funcionales, genotóxicos, citogenéticos y citotóxicos) y biomarcadores de susceptibilidad genética.
- Contexto (C): territorio boliviano, considerando las principales regiones agroecológicas representadas en los estudios identificados y la literatura correspondiente al periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre 2025.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evidencia científica disponible sobre la exposición a plaguicidas, los efectos biológicos y en la salud y la susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas entre 2000 y 2025?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica publicada, tesis universitarias e informes técnicos institucionales correspondientes al periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2025. La búsqueda tuvo como propósito identificar estudios sobre exposición a plaguicidas y sus efectos biológicos y en la salud en poblaciones bolivianas.

Se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, Google Scholar, además de revistas biomédicas nacionales. Se utilizaron términos controlados DeCS (*Descriptores en Ciencias de la Salud*) y MeSH (*Medical Subject Headings*), junto con términos libres, combinados mediante operadores booleanos AND y OR. Las estrategias fueron adaptadas a la sintaxis de cada fuente de información e incluyeron términos generales relacionados con la exposición a plaguicidas, biomonitoreo, efectos en la salud, genotoxicidad y susceptibilidad genética, así como términos correspondientes a diferentes grupos e ingredientes activos de plaguicidas. Entre las principales combinaciones utilizadas se incluyeron: "Pesticides AND Bolivia"; "Pesticide Exposure AND Biomonitoring AND Bolivia"; "Pesticides AND Genotoxicity AND Bolivia"; Pesticides AND Comet Assay AND Bolivia": "Pesticides AND Micronucleus AND Bolivia"; "Agricultural Workers" AND Pesticides AND Bolivia" "Pesticides AND "Human Health AND Bolivia"; "Chromosomal Aberrations AND Pesticides AND Bolivia"; "Organochlorine Pesticides AND Bolivia"; Pyrethroids AND Bolivia". "Carbamates AND Bolivia"; "DDT AND Bolivia"; "Glyphosate AND Bolivia"; y "2,4-D AND Bolivia". Para identificar estudios relacionados con susceptibilidad genética, se incorporaron además términos como "PON1", "Cytochrome P450", "CYP", "CYP1A1", "CYP2E1", "Glutathione S-transferase", "GSTM1" y "GSTT1", combinados mediante los operadores AND y OR con "Pesticide Exposure" y "Bolivia"..Con el fin de complementar la información disponible en revistas indexadas, se revisaron los repositorios institucionales de las siguientes universidades públicas bolivianas Mayor de San Andrés (UMSA), Mayor de San Simón (UMSS), Gabriel René Moreno (UAGRM), Universidad San Francisco Javier de Chuquisaca (USFX) y de la Universidad Autónoma Juan Misael Saracho (UAJMS), se consideraron tesis de pregrado y posgrado que presentaran metodologías claramente descritas y resultados originales de biomonitoreo humano. La inclusión de tesis se justificó por el carácter de revisión de alcance del estudio y por la necesidad de recuperar evidencia nacional no necesariamente publicada en revistas indexadas. Cuando los resultados de una tesis también se encontraron publicados posteriormente como artículo científico, ambas fuentes fueron contrastadas y se consideraron como un mismo cuerpo de evidencia para evitar la duplicación de resultados. Asimismo, se revisaron y analizaron documentos técnicos y normativos de SENASAG, INE y otras instituciones gubernamentales relacionadas con la regulación y vigilancia de plaguicidas.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión y exclusión se definieron a priori y se detallan en la Tabla 1 (Tabla de criterios de elegibilidad).

Selección de estudios

La selección de estudios se realizó en tres etapas: (i) identificación de registros mediante la búsqueda en bases de datos y fuentes complementarias; (ii) cribado por título y resumen para eliminar registros irrelevantes; y (iii) evaluación a texto completo de los artículos potencialmente elegibles.

Tabla 1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios observacionales (transversales, cohortes, casos y controles) y experimentales realizados en población humana residente en Bolivia	Artículos de opinión, editoriales y documentos sin revisión científica
Exposición ocupacional, ambiental o doméstica a plaguicidas	Estudios realizados fuera del territorio boliviano
Evaluación de biomarcadores de exposición, efecto o susceptibilidad mediante metodologías analíticas, bioquímicas, funcionales, genotóxicas, citogenéticas o moléculas claramente descritas.	Trabajos enfocados exclusivamente en ecotoxicidad ambiental sin evaluación de efectos sobre la salud humana
Publicaciones entre enero de 2000 y diciembre de 2025	Estudios con datos insuficientes o metodología no reproducible
Artículos en español, inglés o portugués	Resúmenes de congresos sin texto completo disponible
Tesis de pregrado y posgrado con resultados originales de biomonitoreo humano	Informes técnicos sin datos primarios de salud humana

La búsqueda en las bases de datos permitió identificar 29 registros, a los que se añadió un registro procedente del repositorio institucional de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA), obteniéndose un total de 30 registros para el cribado. Tras la evaluación por título y resumen, se excluyeron 8 registros por no cumplir con los criterios de selección, por lo que 22 artículos fueron evaluados a texto completo. Todos ellos cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la selección principal (n=22). Adicionalmente, se identificó un estudio mediante la revisión de las referencias bibliográfica de los estudios incluidos (búsqueda en bola de nieve). En consecuencia, 23 estudios fueron incluidos en la síntesis final de esta revisión de alcance. El proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión se presenta en el diagrama de flujo PRISMA- ScR (Figura 1)

Visualización geográfica de los sitios de estudio

Para contextualizar territorialmente la evidencia identificada, se elaboró un mapa de Bolivia (Figura 2) que georreferencia los sitios de muestreo y las regiones agroecológicas donde se desarrollaron los estudios incluidos. Esta representación permite visualizar de manera rápida la distribución espacial de la investigación en genotoxicidad y biomonitoreo humano en el país, así como identificar vacíos geográficos en la cobertura de la evidencia disponible. Los sitios de muestreo se agruparon según las tres zonas agroecológicas principales: Llanos Orientales (sitios de estudio localizados en el departamento de Santa Cruz), Valles (sitios de estudio localizados en Cochabamba, Chuquisaca, Santa Cruz y La Paz) y Altiplano (sitios de estudio del departamento de La Paz).

Extracción de datos

Los estudios seleccionados fueron revisados de forma independiente y organizados en una matriz de extracción de datos que incluyó las siguientes variables: año de publicación, ubicación geográfica (departamento y comunidades), diseño epidemiológico, tamaño muestral (expuestos y controles), tipo de exposición (ocupacional, ambiental, doméstica), biomarcadores evaluados (de exposición, efecto o susceptibilidad), técnicas analíticas empleadas, principales hallazgos y significancia estadística.

Síntesis y análisis de la evidencia

La evidencia extraída se sintetizó mediante un análisis narrativo y se organizó de acuerdo con el marco conceptual del biomonitoreo humano en tres categorías principales: i) **biomarcadores de exposición,** correspondientes a la determinación de plaguicidas o sus metabolitos en matrices biológicas; ii) **biomarcadores de efecto**, que incluyeron indicadores bioquímicos y funcionales, neuro funcionales, reproductivos, genotóxicos/citotóxicos; iii) **biomarcadores de susceptibilidad genética**, correspondientes principalmente a variantes en genes relacionados con la biotransformación de xenobióticos, entre ellos *GSTM1, GTT1, CYP1A1, CYP2E1 y PON.*

Dentro de los biomarcadores de efecto, los indicadores genotóxicos y citogenéticos comprendieron el ensayo cometa, micronúcleos, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátides hermanas. Los efectos en la salud y la toxicidad sistémica se organizaron según los principales dominios evaluados en los estudios incluidos: alteraciones bioquímicas y metabólicas, neurofuncionales, renales, respiratorias y reproductivas.

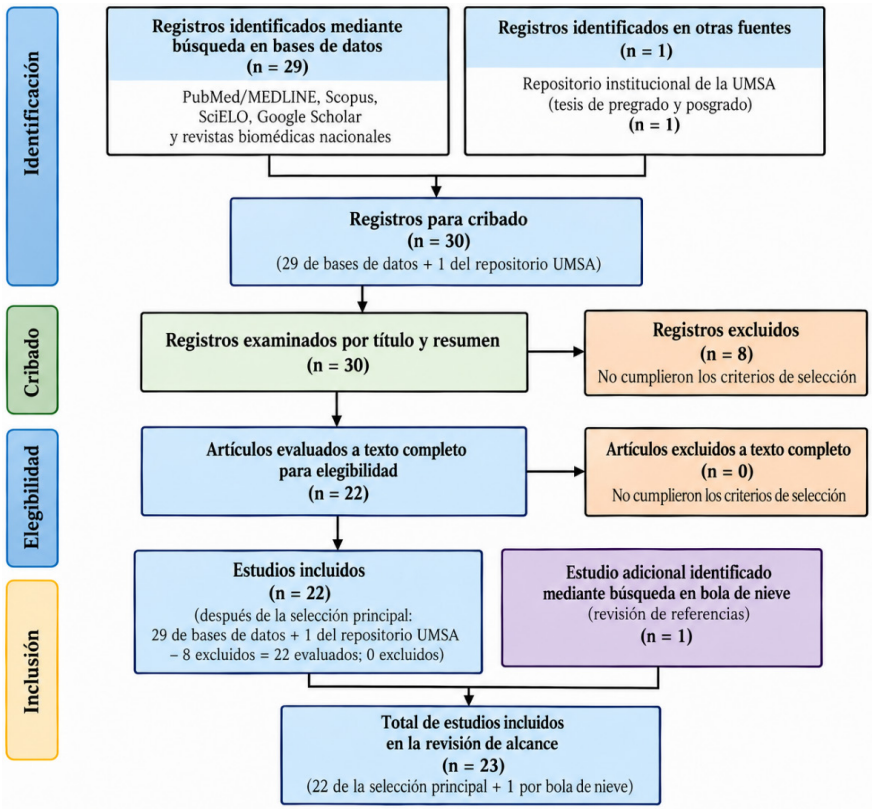


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de identificación, selección e inclusión de los estudios en la revisión de alcance.

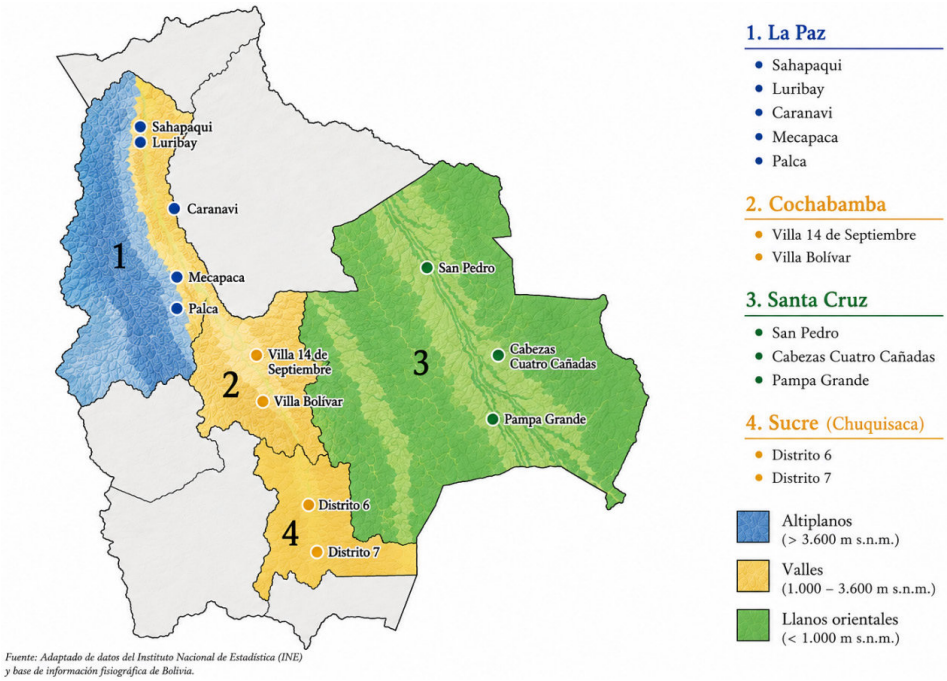


Figura 2. Mapa de las comunidades en Bolivia donde se investigó a poblaciones expuestas a plaguicidas mediante biomarcadores genotóxicos y afines.

Los resultados se sintetizaron considerando el tipo de exposición, población estudiada, biomarcador o desenlace evaluado, dirección de las asociación y significación estadística reportada en cada estudio. Debido a la heterogeneidad de los diseños, poblaciones, exposiciones y métodos de evaluación, no se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados.

Evaluación de la calidad metodológica

Dado que el objetivo principal de esta revisión de alcance fue mapear, caracterizar y sintetizar la evidencia disponible, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. No obstante, durante la síntesis narrativa se consideraron aspectos relacionados con el diseño de los estudios, el tamaño y características de las poblaciones, la claridad de los métodos de evaluación de la exposición y de los biomarcadores, así como las limitaciones reportadas por los estudios originales. Estas características fueron consideradas para contextualizar la interpretación de la evidencia, sin utilizarse como criterios de exclusión.

RESULTADOS

Se incluyeron 23 estudios publicados entre 2006 y 2025 que evaluaron la exposición a plaguicidas y sus efectos biológicos y en la salud en poblaciones bolivianas. Predominaron los estudios transversales de biomonitoreo humano, realizados principalmente en La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, con evidencia más reciente procedente de Chuquisaca. Los estudios abordaron diferentes componentes del biomonitoreo humano, incluyendo biomarcadores de exposición, biomarcadores de efecto —bioquímicos, funcionales, genotóxicos, citogenéticos y citotóxicos— y biomarcadores de susceptibilidad genética. La Figura 2 muestra la distribución geográfica de los sitios estudiados y evidencia la concentración territorial de la investigación disponible.

Perfil geográfico y dinámicas de exposición

Los 23 estudios incluidos mostraron una distribución geográfica heterogénea, con predominio de investigaciones realizadas en los departamentos de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, y evidencia más reciente procedente de Chuquisaca (Figura 2). Las poblaciones estudiadas correspondieron principalmente a trabajadores agrícolas y fumigadores, además de habitantes de comunidades rurales con exposición ocupacional, ambiental o doméstica a plaguicidas. Los diseños fueron predominantemente transversales y abordaron diferentes escenarios de exposición y componentes del biomonitoreo humano.

Los estudios evaluaron principalmente exposiciones a mezclas de plaguicidas, entre ellas organofosforados, piretroides, carbamatos y organoclorados, así como herbicidas y fungicidas específicos. Los escenarios de exposición variaron según la población y la región estudiada e incluyeron tanto exposición ocupacional directa durante la preparación y aplicación de plaguicidas ambiental o doméstica. Algunos estudios documentaron además prácticas potencialmente relacionadas con una mayor exposición, como la mezcla de diferentes plaguicidas y el uso limitados de equipos de protección personal. La distribución territorial de los estudios evidencia una concentración de la investigación en determinadas áreas agrícolas del país, mientras que otras regiones permanecen escasamente representadas. Por tanto, la distribución geográfica de la evidencia disponible debe interpretarse como un reflejo de los sitios donde se han realizado investigaciones y no necesariamente como un indicador de diferencia regionales en la magnitud de la exposición o del riesgo.

Biomarcadores de exposición

Los estudios de biomonitoreo utilizaron diferentes matrices biológicas para caracterizar la exposición interna a plaguicidas. Los biomarcadores de exposición comprendieron principalmente la determinación de compuestos organoclorados persistentes, como DDT y DDE, en suero, tejido adiposo y sangre de cordón umbilical, así como la cuantificación de plaguicidas no persistentes y sus metabolitos en orina. Estas aproximaciones permitieron evaluar diferentes ventanas de exposición, desde la carga corporal de compuestos persistentes hasta exposiciones más recientes a plaguicidas de rápida eliminación.

En Santa Cruz, Arrebola et al. (2012a) documentaron una elevada frecuencia de detección de p,p′-DDE y una correlación entre sus concentraciones en suero y tejido adiposo. En el mismo contexto, las concentraciones de DDT/DDE se asociaron con factores sociodemográficos, ocupacionales, alimentarios y de estilo de vida (Arrebola et al., 2012b). Mercado et al. (2013) detectaron p,p′-DDE en el 100 % de los participantes evaluados y reportaron asociaciones entre sus concentraciones y variables relacionadas con residencia, higiene e índice de masa corporal. Asimismo, Arrebola et al. (2016) evaluaron DDT/DDE en sangre de cordón umbilical de 200 binomios madre–recién nacido, evidenciando exposición a estos compuestos durante el período prenatal.

En poblaciones agrícolas de La Paz y Cochabamba, Barrón Cuenca et al. (2020) evaluaron diez metabolitos urinarios de plaguicidas y reportaron concentraciones de TCP de 17,6 ng/mL y de 2,4-D de 15,8 ng/mL. La evaluación mediante cuestionarios mostró además que el

Tabla 2. Características y principales resultados de los estudios sobre exposición a plaguicidas y efectos biológicos y en la salud en poblaciones bolivianas

Ubicación Departamento - Comunidades	Ensayo de genotoxicidad/muestra biológica/Bioensayo	Expuestos / Controles (n)	Tipo de plaguicida	Resultados	Referencia
La Paz (valles templados/ subtropicales)	Cuestionario de uso/exposición; colinesterasa sérica	201	Mezclas; OP (metamidofos, profenofos, paratión, dimetoato), piretroides, otros	Alta frecuencia de síntomas; uso de OP y frecuencia de fumigación asociados con síntomas y disminución de colinesterasa	Jørs et al. 2006
La Paz (Caranavi, Guanay, Mecapaca y Palca)	ICH, MNCB, Ensayo cometa, AC	131/77	OP, fungicidas, piretroides	p<0.05 en el promedio de todos los parámetros citogenéticos, en expuestos con relación a los controles	Ascarrunz et al. 2006
La Paz (Caranavi, Mecapaca y Palca)	Ensayo Cometa y AC/LSP	48/33	Mezclas; OP (metamidofos, profenofos, paratión, dimetoato), piretroides, otros	Mayor frecuencia de AC en expuestos en relación a los controles p<0.001 Mayor daño al DNA medido por el EC en expuestos vs. controles	Jørs et al. 2007
La Paz (Luribay)	MN y AN /mucosa oral y ensayo cometa /LSP	118/80	Plaguicidas agrícolas (mezclas)	p<0,05 en parámetros del EC y MN, en expuestos en relación a los controles	Larrea et al. 2010
La Paz (Sahapaqui y Luribay)	Ensayo cometa registro visual/LSP	63/29	OP y piretroides	p<0,001 en expuestos en relación a los controles	Monrroy N. 2011
La Paz (Caranavi, Mecapaca y Palca)	ICH/, LSP MNCB/Sangre total	104/84	Mezclas: OP, piretroides	Mayor frecuencia de daño citogenético (p=0,026) en mujeres en relación con varones	Tirado et al. 2012a
	Sangre total/Actividad (AChE)	99/43		AchE Sin diferencias significativas	
La Paz (Sahapaqui y Luribay)	Ensayo cometa/sangre total, MNCB/Sangre total, MN y AN/ mucosa oral	113/55	Principalmente OP; fungicidas y piretroides	p<0,001 EC en expuestos en relación controles	Tirado N. 2012b
Santa Cruz	Concentraciones en suero y tejido adiposo de p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB (+ PCB)	112	p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB (+ PCB)	Alta detección de p,p'-DDE; concentraciones correlacionadas entre suero y tejido adiposo	Arrebola et al. 2012a
Santa Curz	DDT/DDE en suero y tejido adiposo	112	p,p'-DDT y p,p'-DDE	Factores sociodemográficos, ocupacionales, dieta y estilo de vida predijeron concentraciones de DDT/DDE	Arrebola et al. 2012b
Santa Cruz	Concentraciones séricas de DDE/DDT	Total 77	p,p'-DDE y o,p'-DDT	p,p'-DDE detectable en 100%; niveles altos asociados con residencia, higiene e IMC	Mercado et al. 2013
La Paz	Cuestionario de exposición, conocimientos y prácticas. Síntomas de intoxicación autorreportados	Total 176	Mezclas de plaguicidas	Mujeres reportaron más síntomas; sexo femenino y baja educación asociados con peor conocimiento y prácticas de mayor riesgo	Jørs et al. 2013
La Paz, Santa Cruz y Cochabamba	Concentraciones o,p′-DDT and p,p′-DDE en sangre de cordón umbilical	200 madres	o,p′-DDT and p,p′-DDE	Alta detección de p,p'-DDE; concentraciones correlacionadas entre suero y tejido adiposo	Arrebola et al. 2016
La Paz, Santa Cruz y Cochabamba	Sangre total/Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	108/89	Principalmente piretroides	Fumigadores expuestos: mayor prevalencia de HbA1c ≥5,6% (61,1%; ORa=11,8; IC95%: 4,2–33,2).	Hansen et al. 2014
Cochabamba (Villa Punata)	Cuestionario de uso y manejo Síntomas relacionados con exposición	Total 26	Mezclas de plaguicidas	Uso inadecuado y prácticas deficientes; elevada frecuencia de síntomas reportados	Bustamante et al. 2014
Comunidad de La Paz (Luribay)	MN y AN/ mucosa oral	Total 155	plaguicidas agrícolas	Asociación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y la presencia de daño genotóxico (p = 0,05).	Barrón Cuenca et al. 2015
Santa Cruz de la Sierra, Hospital de la Mujer Dr. Percy Boland	DDT/DDE en suero de cordón	200 madres-RN	p,p'-DDT y p,p'-DDE	p,p'-DDE asociado con menor duración gestacional; asociaciones diferenciales de DDT/DDE con peso y perímetro cefálico	Arrebola et al. 2016
La Paz, Santa Cruz y Cochabamba	Rendimiento neuromotor, rendimiento neurocognitivo y síntomas del SNC (CATSYS)	Total 120	Piretroides (α-cipermetrina y la λ-cihalotrina)	Alta exposición a piretroides: menor rendimiento neurocognitivo y más síntomas del SNC.	Hansen et al. 2017

Tabla 2 (continúa). Características y principales resultados de los estudios sobre exposición a plaguicidas y efectos biológicos y en la salud en poblaciones bolivianas

Ubicación Departamento - Comunidades	Ensayo de genotoxicidad/muestra biológica/Bioensayo	Expuestos / Controles (n)	Tipo de plaguicida	Resultados	Referencia
La Paz (Luribay) Cochabamba (Villa 14 de septiembre y Villa Bolívar)	Ensayo cometa/LSP, MNCB/Sangre total	Total 297	Mezclas: 2,4-D, piretroides, OP, paraquat, glifosato y otros	Mayores niveles de roturas de la cadena de ADN y frecuencias de MN en Villa Bolívar (P < 0,05–0,001) en relación a Luribay y Villa 14 de septiembre.	Barrón Cuenca et al. 2019
	Metabolitos de plaguicidas en orina			Niveles altos de TEB-OH, 2,4-D o 4F3PBA: Asociados con mayor daño al ADN (>percentil 75; P < 0,05–0,01).	
La Paz (Luribay) Cochabamba (Villa 14 de septiembre y Villa Bolívar)	10 metabolitos urinarios; cuestionario. Síntomas agudos autorreportados (84%)	Total 297	Metamidofos, paraquat, OP, glifosato, 2,4D y otros.	TCP (17,6 ng/ml) y 2,4-D (15,8 ng/ml). Metamidofos y paraquat entre los más usados; 75% mezclaba; solo 17% usaba EPP recomendado; biomarcadores confirmaron exposición	Barrón Cuenca et al. 2020
Santa Cruz (San Pedro, Cabezas, Cuatro cañadas y Pampa Grande)	12 metabolitos urinarios	127/117	Mezclas: Carbamatos, piretroides, glifosato, OP	Clorpirifós (TCP) p<0,001, piretroides (DCCA cis y trans) p<0,01, ETU p<0,05	Tirado y Mamani 2024
	Ensayo cometa/LSP, MNCB/Sangre total			EC, correlación positiva significativa (p<0,05) con el clorpirifós y 3BPA	
Santa Cruz (San Pedro, Cabezas, Cuatro cañadas y Pampa Grande)	Filtrado glomerular, Creatinina sérica	Total 372	OP, piretroides, carbamatos, glifosato	20% con valores inferiores a los normales de filtrado glomerular.	Mercado et al. 2024
Cochabamba (Villa Bolívar y Villa 14 de septiembre)	Calidad espermática	Total 62	OP, Organoclorados, piretroides, carbamatos	Al menos un parámetro seminal alterado según criterios OMS 2021	Del Callejo et al. 2025
Sucre (Distrito 6 y Distrito 7)	Síntomas respiratorios y espirometría	277/214	Mezclas de plaguicidas agrícolas	Exposición a plaguicidas asociada con varios síntomas respiratorios Agricultores presentaron menor relación VEF_1/CVF	Solís-Soto et al. 2025

LSP — Linfocitos de sangre total periférica, OP – Organo fosforados, MN – Micronúcleos, AN – Anormalidades Nucleares, ICH – Intercambio entre Cromátides Hermanas, MNCB – Micronúcleos en células Binucleadas, EC – Ensayo cometa, AC – Aberraciones cromosómicas

75% de los participantes mezclaba diferentes plaguicidas y solo el 17% utilizaba el equipo de protección personal recomendado, complementando la información obtenida mediante los biomarcadores de exposición. En poblaciones agrícolas de Santa Cruz, Tirado et al. (2024) evaluaron 12 metabolitos urinarios correspondientes a diferentes grupos de plaguicidas, incluidos organofosforados, piretroides y otros compuestos de uso agrícola. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los participantes que aplicaban plaguicidas y aquellos que no los aplicaban para TCP ($p < 0,001$), DCCA cis y trans ($p < 0,01$) y ETU ($p < 0,05$) en comparación con aquellos que no realizaban esta actividad. Además, determinados metabolitos urinarios fueron evaluados en relación con indicadores de daño al ADN, cuyos resultados se presentan en la sección de biomarcadores de efecto genotóxico.

Los estudios revisados utilizaron biomarcadores complementarios para evaluar la exposición a plaguicidas en poblaciones bolivianas. La determinación de DDT y DDE permitió documentar la carga interna de compuestos organoclorados persistentes, mientras que los biomarcadores urinarios proporcionaron información sobre exposiciones más recientes a plaguicidas no persistentes. Sin embargo, la diversidad de matrices, compuestos analizados y estrategias de muestreo limita la comparación directa de los niveles de exposición entre estudios.

Biomarcadores de efecto genotóxico y citogenético

Los estudios que evaluaron biomarcadores de efecto genotóxico y citogenético utilizaron principalmente el ensayo cometa (EC), la prueba de micronúcleos (MN), las aberraciones cromosómicas (AC) y los Intercambios entre cromátides hermanas (ICH), aplicados principalmente en linfocitos de sangre periférica y células de mucosa bucal. Varios estudios reportaron mayores niveles de daño genético en las poblaciones expuestas a plaguicidas en comparación con los grupos de referencia, aunque la magnitud y significación de las asociaciones variaron según el biomarcador, la población y el escenario de exposición. Ascarrunz et al. (2006) observaron diferencias significativas entre expuestos y controles en los parámetros citogenéticos evaluados ($p < 0,05$).

En relación con el daño cromosómico, Jørs et al. (2007) reportaron una frecuencia significativamente mayor de aberraciones cromosómicas en agricultores expuestos de La Paz en comparación con los controles (8,38 vs. 2,53; p<0,001). Para el intercambio de cromátides hermanas, Tirado et al. (2012a) no encontraron diferencias significativas globales entre expuestos y controles; sin embargo, se observaron diferencias entre comunidades, con una mayor frecuencia en Caranavi respecto de Palca (p=0,004).

El ensayo Cometa fue uno de los biomarcadores de efecto más utilizados. Jørs et al. (2007), Larrea et al. (2010) y Tirado et al. (2012b) reportaron mayores niveles de daño primario del ADN en los grupos expuestos a plaguicidas respecto de los grupos de comparación. Barrón Cuenca et al. (2019) observaron, además, una asociación entre niveles elevados de 2,4-D y mayor daño al ADN (OR=1,99). En poblaciones agrícolas de Santa Cruz, Tirado et al. (2024) identificaron una correlación positiva y estadísticamente significativa entre determinados metabolitos urinarios de plaguicidas y los indicadores de daño al ADN evaluados mediante el ensayo cometa.

Los resultados obtenidos mediante la prueba de micronúcleos fueron más heterogéneos. Larrea et al. (2010) y Barrón Cuenca et al. (2015) reportaron incrementos significativos en la frecuencia de micronúcleos en células de mucosa bucal, mientras que Luna y Tirado (2025) observaron una alta frecuencia de cariolisis. Este último hallazgo corresponde a un indicador de citotoxicidad y, por tanto, debe diferenciarse de los, micronúcleos como marcador de daño cromosómico.

Biomarcadores de efecto y efectos en la salud

Los estudios incluidos evaluaron diferentes biomarcadores de efecto y desenlaces relacionados con la salud, que comprendieron alteraciones bioquímicas y metabólicas, neuro funcionales, renales, reproductivas y respiratorias, además de síntomas autorreportados. Los resultados mostraron variabilidad entre los estudios según el indicador evaluado, la población y las características de la exposición.

En relación con los efectos bioquímicos y los síntomas asociados con la exposición, Jørs et al. (2006) reportaron que el uso de plaguicidas organofosforados y una mayor frecuencia de fumigación se asociaron con una mayor frecuencia de síntomas y una disminución de la colinesterasa sérica en agricultores de La Paz. En contraste, Tirado et al. (2012a) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de acetilcolinesterasa entre los grupos evaluados. Asimismo, Jørs et al. (2013) observaron una mayor frecuencia de síntomas autorreportados en mujeres y asociaciones entre el sexo femenino, menor nivel educativo y prácticas de manejo de mayor riesgo. Bustamante et al. (2014) también documentaron prácticas inadecuadas de manejo de plaguicidas y una elevada frecuencia de síntomas. En comunidades agrícolas de La Paz y Cochabamba, el 84 % de los participantes reportó síntomas agudos relacionados temporalmente con la exposición a plaguicidas (Barrón Cuenca et al., 2020).

Entre los efectos metabólicos, Hansen et al. (2014) reportaron que el 61,1 % de los fumigadores expuestos presentó valores de HbA1c ≥ 5,6 %, y que la exposición se asoció con una mayor probabilidad de presentar este resultado (OR ajustada = 11,8; IC 95 %: 4,2–33,2). En el ámbito neurofuncional, Hansen et al. (2017) observaron que una mayor exposición a piretroides se relacionó con menor rendimiento neurocognitivo y mayor frecuencia de síntomas del sistema nervioso central.

Los estudios también evaluaron efectos reproductivos, renales y respiratorios. Arrebola et al. (2016) reportaron una asociación entre las concentraciones de p,p′-DDE en sangre de cordón umbilical y una menor duración gestacional, así como asociaciones diferenciales de DDT/DDE con el peso y el perímetro cefálico al nacimiento. En Cochabamba, Del Callejo et al. (2025) identificaron alteración de al menos un parámetro de calidad seminal de acuerdo con los criterios de la OMS de 2021. En Santa Cruz, Mercado et al. (2024) reportaron que el 20 % de los participantes presentó valores de filtrado glomerular inferiores a los considerados normales. Finalmente, en Chuquisaca, Solís-Soto et al. (2025) observaron una menor relación VEF_1/CVF en los agricultores evaluados.

En general, los estudios analizaron diversos efectos biológicos y desenlaces de salud, con hallazgos que variaron según el indicador evaluado. Se identificaron asociaciones principalmente con alteraciones metabólicas, neurofuncionales, reproductivas, renales y respiratorias; sin embargo, algunos biomarcadores, como la actividad de la acetilcolinesterasa, presentaron resultados variables entre los estudios.

Biomarcadores de susceptibilidad genética

Los estudios sobre susceptibilidad genética evaluaron principalmente variantes en genes relacionados con la biotransformación de xenobióticos, entre ellos CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1 y PON1 (Tabla 3). En total, cinco estudios analizaron la posible influencia de estas variantes genéticas sobre indicadores de daño genotóxico o citotóxico en poblaciones expuestas a plaguicidas de LA Paz, Cochabamba y Santa Cruz.

En poblaciones de Caranavi, Mecapaca y Palca, las variantes de CYP1A1 evaluadas no mostraron asociación significativa con los indicadores de daño genotóxico (Monrroy et al., 2011). En estas mismas comunidades, Tirado et al. (2012a) observaron valores más elevados del indicador de daño evaluado en individuos con genotipo GSTM1 nulo en comparación con aquellos con GSTM1

Tabla 3. Estudios realizados en Bolivia sobre biomarcadores de susceptibilidad en poblaciones expuestas a plaguicidas

Ubicación Departamento - Comunidades	Biomarcador	Expuestos/ Controles (n)	Resultados	Referencia
La Paz (Sahapaqui y Luribay)	Polimorfismos CYP1A1	63/29	Polimorfismos CYP1A1 no asociado con el daño genotóxico	Monrroy et al. 2011
La Paz (Caranavi, Mecapaca y Palca)	Polimorfismos GSTM1 y GSTT1	99/43	GSTM1 nulo: valores más altos que GSTM1 positivo (p=0,05).	Tirado et al. 2012a
La Paz (Sahapaqui y Luribay)	Polimorfismos GSTM1, GSTT1 y CYP2E1	104/84	GSTT1 nulo asociado a mayor daño (p=0,02).	Tirado 2012b
La Paz (Luribay) Cochabamba (Villa 14 de Septiembre y Villa Bolívar)	Polimorfismos GSTM1 y GSTT1	297	GSTM1 nulo asociado a mayor daño al ADN (tail moment: p<0,05; %ADN cola: p=0,067) respecto a GSTM1 positivo.	Barrón Cuenca et al. 2019
Santa Cruz (San Pedro, Cabezas, Cuatro cañadas y Pampa Grande)	Polimorfismos PON1	119/61	Genotipos PON1 192/QQ (p = 0,00449) y PON1 192/RR (p = 0,02143) se asociaron significativamente con el daño citotóxico	Luna & Tirado 2025

positivo (p=0,05). Por otra parte, en poblaciones de Sahapaqui y Luribay, donde se analizaron GSTM1, GSTT1 y CYP2E1, el genotipo GSTT1 nulo se asoció con un número mayor de micronúcleos en mucosa bucal (p=0,02), mientras que los individuos GSTM1 nulos presentaron un número mayor de MN en relación a los que presentaban el gen, pero sin diferencia estadísticamente significativa, con referencia a los polimorfismos CYP2E1 los individuos con el gen homocigoto mutado c2c2 presentaron un mayor número de MN en relación a los heterocigotos c1c2 y a los homocigotos silvestres c1c1, sin diferencias estadísticamente significativas (Tirado, 2012b).

En un estudio posterior realizado en 297 participantes de Luribay, Villa 14 de Septiembre y Villa Bolívar, Barrón Cuenca et al. (2019) observaron mayor daño al ADN en individuos con genotipo GSTM1 nulo respecto a aquellos con GSTM1 positivo. La diferencia fue estadísticamente significa para el momento de cola del ensayo cometa (p<0,05), mientras que para el porcentaje de ADN en la cola la diferencia no alcanzó significación estadística (p=0,067).

En Santa Cruz, Luna y Tirado (2025) evaluaron variantes de PON1 en 119 participantes expuestos y 61 controles. El análisis mostró asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos PON1 192/QQ y PON1 192/RR y los indicadores de daño citotóxico evaluados (p = 0,00449 y p = 0,02143, respectivamente). Estos hallazgos evidencian diferencias en los indicadores de citotoxicidad según el genotipo de PON1, sin establecer una relación de mayor susceptibilidad o protección asociada a un genotipo específico.

En conjunto, la evidencia sobre susceptibilidad genética fue más limitada que la disponible para los biomarcadores de exposición y efecto. Las asociaciones observadas variaron según el gen y el indicador de daño evaluado, destacándose principalmente resultados relacionados con los genotipos nulos de GSTM1 y GSTT1. Para CYP1A1 no se observaron asociaciones significativas, mientras que los hallazgos relacionados con PON1 requieren una interpretación cautelosa debido a las comparaciones genotípicas realizadas y al número limitado de estudios disponibles.

Comparación e integración de los biomarcadores utilizados

La caracterización de la exposición a plaguicidas y sus consecuentes efectos biológicos evidenció variaciones metodológicas según las matrices analizadas, la naturaleza de la información obtenida, así como las fortalezas y limitaciones inherentes a cada enfoque (Tabla 4). De manera integral, el uso combinado de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética aportó datos complementarios cruciales para el proceso de biomonitoreo humano.

Los biomarcadores de exposición resultaron fundamentales para determinar la dosis interna de los xenobióticos. Específicamente, la cuantificación de DDT y DDE en suero, tejido adiposo y sangre de cordón umbilical permitió evaluar la bioacumulación de compuestos organoclorados persistentes. En contraste, la medición de plaguicidas no persistentes y sus metabolitos en orina reflejó escenarios de exposición reciente, aunque estos últimos exhibieron una mayor variabilidad analítica supeditada al momento del muestreo y a las tasas de depuración cinética de cada compuesto.

Por su parte, los biomarcadores de efecto documentaron la diversidad de respuestas biológicas asociadas. Mientras que los indicadores bioquímicos y funciona-

Tabla 4. Comparación de los biomarcadores utilizados en estudios de biomonitoreo de exposición a plaguicidas en Bolivia

Categoría	Biomarcador / método	Matriz	Información biológica	Evidencia en Bolivia	Principales fortalezas	Principales limitaciones
Exposición	DDT y DDE	Sangre / suero	Carga interna de plaguicidas organoclorados persistentes	Arrebola et al. (2012); Mercado et al. (2013)	Medición directa de la exposición interna; útil para compuestos persistentes	Refleja exposición acumulada o pasada; influida por la persistencia y distribución lipídica
Exposición	Metabolitos urinarios de plaguicidas (organofosforados y piretroides)	Orina	Exposición interna reciente a plaguicidas no persistentes	Barrón Cuenca et al. (2020); Mercado et al. (2024)	Sensibles para exposición reciente; muestreo no invasivo	Vida media biológica corta y alta variabilidad intraindividual; pueden requerirse muestras repetidas
Exposición	2,4-D, ETU, TEB-OH, glifosato y AMPA	Orina	Exposición reciente a plaguicidas específicos o sus metabolitos	Barrón Cuenca et al. (2019); Mercado et al. (2024)	Mayor especificidad para determinados ingredientes activos	Reflejan principalmente exposición reciente; la interpretación depende del momento del muestreo
Efecto - bioquímico / funcional	AChE; HbA1c; creatinina / eGFR	Sangre / suero	Alteraciones colinérgicas, metabólicas o renales	Tirado et al. (2012); Hansen et al. (2013); Mercado et al. (2024)	Permiten identificar cambios bioquímicos o funcionales medibles	Especificidad limitada para plaguicidas; influenciados por factores clínicos y de estilo de vida
Efecto - neurofuncional	Pruebas neurocognitivas y neuromotoras; síntomas del SNC	Evaluación funcional	Alteraciones neurológicas y neuroconductuales	Hansen et al. (2017)	Evalúan desenlaces funcionales relevantes en exposición crónica	Influenciados por edad, educación, estado de salud y otros factores de confusión
Efecto - reproductivo	Concentración, motilidad, vitalidad y morfología espermática	Semen	Función reproductiva masculina	Del Callejo et al. (2025)	Evaluación directa de parámetros reproductivos	Alta variabilidad biológica; múltiples determinantes no ocupacionales
Efecto - genotóxico / citogenético	Ensayo Cometa	Linfocitos de sangre periférica	Rupturas primarias del ADN y sitios lábiles al álcali	Jørs et al. (2007); Larrea et al. (2010); Monrroy et al. (2011); Tirado (2012b); Barrón Cuenca et al. (2019)	Alta sensibilidad para detectar daño temprano del ADN	El daño puede ser transitorio y no es específico de plaguicidas; requiere estandarización metodológica
Efecto - genotóxico / citogenético	Ensayo de micronúcleos	Linfocitos / células de mucosa bucal	Roturas cromosómicas y/o pérdida cromosómica	Larrea et al. (2010); Tirado (2012b); Barrón Cuenca et al. (2015); Luna & Tirado (2025)	Detecta daño citogenético; aplicable al biomonitoreo humano	Influenciado por edad, tabaquismo, estado nutricional y diferencias metodológicas
Efecto - genotóxico / citogenético	Aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátidas hermanas	Linfocitos de sangre periférica	Daño cromosómico estructural / alteraciones asociadas con la replicación	Jørs et al. (2007); Tirado et al. (2012a)	Aportan información citogenética complementaria	Laboriosos; requieren análisis especializado y criterios de evaluación estandarizados
Efecto - citotóxico	Alteraciones del citoma bucal (p. ej., cariolisis, células binucleadas)	Mucosa bucal	Alteraciones citotóxicas y nucleares	Luna & Tirado (2025)	Muestreo no invasivo y adecuado para estudios de campo	No específicas de exposición a plaguicidas; requieren criterios de evaluación estandarizados
Susceptibilidad genética	GSTM1 y GSTT1	ADN genómico	Variabilidad genética en vías de detoxificación de xenobióticos	Tirado et al. (2012a); Tirado (2012b); Barrón Cuenca et al. (2019)	Pueden contribuir a explicar la variabilidad interindividual de la respuesta biológica	El genotipo por sí solo no establece un efecto; las interacciones gen-ambiente requieren tamaño muestral adecuado
Susceptibilidad genética	CYP1A1 y CYP2E1	ADN genómico	Variabilidad genética en el metabolismo / bioactivación de xenobióticos	Monrroy et al. (2011); Tirado (2012b)	Relevancia mecanística en el metabolismo de xenobióticos	Los efectos dependen del compuesto y de la variante; las asociaciones pueden variar entre poblaciones
Susceptibilidad genética	PON1	ADN genómico	Variabilidad genética relacionada con el metabolismo de algunos organofosforados	Luna & Tirado (2025)	Potencial modificador de la respuesta frente a determinados organofosforados	La relevancia funcional depende del sustrato y del genotipo; las comparaciones requieren grupos de referencia claramente definidos

Nota. Los biomarcadores genotóxicos/citogenéticos y citotóxicos se consideran subcategorías de los biomarcadores de efecto. AChE, acetilcolinesterasa; AMPA, ácido aminometilfosfónico; DDE, diclorodifenildicloroetileno; DDT, diclorodifeniltricloroetano; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; ETU, etilentiourea; PON1, paraoxonasa 1; SNC, sistema nervioso central; TEB-OH, hidroxi-tebuconazol.

les evidenciaron alteraciones sistémicas tempranas, los biomarcadores genotóxicos aportaron información sobre el daño estructural del material genético. Entre ellos, el ensayo cometa demostró ser idóneo para identificar daño primario y reversible en el ADN, mientras que el recuento de micronúcleos y el análisis de aberraciones cromosómicas permitieron indexar mutaciones cromosómicas consolidadas. No obstante, se destaca que la heterogeneidad en las líneas celulares, los protocolos de laboratorio y los parámetros medidos son variables críticas al realizar comparaciones interinstitucionales.

Asimismo, los biomarcadores de susceptibilidad genética enfocados en polimorfismos de los genes GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1 y PON1 permitieron explorar cómo la variabilidad genotípica individual modula la respuesta biológica frente al tóxico. Con todo, este componente genético fue abordado por una fracción minoritaria de la literatura, mostrando resultados heterogéneos entre los diferentes loci y biomarcadores analizados.

Finalmente, los hallazgos demuestran que ningún biomarcador evaluado de forma aislada ofrece una caracterización holística del perfil de exposición y toxicodinámica. Las investigaciones que integraron simultáneamente matrices de exposición y variables de efecto lograron establecer correlaciones directas entre la carga corporal del plaguicida y la injuria biológica; sin embargo, los estudios que lograron incorporar con éxito los tres niveles analíticos (exposición, efecto y susceptibilidad) continúan siendo escasos en la literatura científica actual.

DISCUSIÓN

La presente revisión de alcance integra la evidencia disponible sobre exposición a plaguicidas, efectos bilógicos, en la salud y susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas durante el periodo 2000 – 2025. Los estudios identificados muestran que el biomonitoreo humano en Bolivia ha evolucionado desde aproximaciones basadas principalmente en cuestionarios, síntomas y biomarcadores aislados hacia estrategias que incorporan biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética. El análisis integrado de estos componentes permite una caracterización más completa del proceso exposición–respuesta y facilita la identificación de limitaciones metodológicas, áreas insuficientemente estudiadas y vacíos de conocimiento que persisten en la evidencia disponible en Bolivia.

Distribución geográfica de la evidencia

La distribución geográfica de los estudios evidencia una concentración de la investigación en determinadas regiones agrícolas de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz. Con evidencia más reciente procedente de Chuquisa, Esta concentración no debe interpretarse necesariamente como indicativa de una mayor exposición o riesgo en estos departamentos, sino como un reflejo de las áreas donde se han desarrollado investigaciones de biomonitoreo. En consecuencia, la limitada representación de otras regiones agrícolas del país constituye un vacío importante y restringe la generalización de los hallazgos al conjunto de la población boliviana. La ampliación de los estudios hacia departamentos y sistemas productivos actualmente poco representados permitiría establecer una caracterización más completa de los diferentes escenarios de exposición a plaguicidas en Bolivia.

Biomarcadores de exposición

Los biomarcadores de exposición utilizados en los estudios bolivianos reflejan diferentes características y ventanas temporales de exposición. La determinación de DDT y DDE en suero, tejido adiposo y sangre de cordón umbilical permitió documentar la presencia de compuestos organoclorados persistentes y su carga interna, mientras que la medición de plaguicidas no persistentes y/o sus metabolitos en orina permitió caracterizar exposiciones más recientes. Esta complementariedad es relevante en poblaciones agrícolas, donde la exposición puede involucrar diferentes grupos de plaguicidas y variar en función de las actividades desarrolladas y del momento de aplicación. Sin embargo, la interpretación de los metabolitos urinarios debe realizarse con cautela, debido a que una medición puntual puede representar una ventana temporal limitada y no necesariamente reflejar la exposición habitual o acumulativa. Esta limitación adquiere especial importancia en los estudios transversales y dificulta establecer relaciones temporales entre la exposición podría mejorar la caracterización de la variabilidad intraindividual y fortalecer la interpretación de las asociaciones con biomarcadores de efecto.

Biomarcadores de efecto y efectos en la salud

Los estudios incluidos evaluaron diversos dominios biológicos, entre ellos la actividad colinérgica, la regulación metabólica y las funciones neurocognitiva, renal, reproductiva y respiratoria. Sin embargo, los resultados no fueron uniformes entre los diferentes biomarcadores. Por ejemplo, mientras Jørs et al. (2006) relacionaron el uso de plaguicidas organofosforados y la frecuencia de fumigación con síntomas y disminución de la acetilcolinesterasa, Tirado et al. (2012a) no observaron diferencias significativas en la actividad de acetilcolinesterasa. Esta discrepancia pone de manifiesto que la interpretación de los biomarcadores de efecto debe considerar el tipo y momento de la exposición, las características de la población y las diferencias metodológicas entre los estudios.

Los hallazgos metabólicos y neurofuncionales amplían el espectro de efectos biológicos potencialmente asociados con la exposición a plaguicidas. Hansen et al. (2014) encontraron una mayor prevalencia de HbA1c ≥ 5,6 % entre fumigadores expuestos, mientras que Hansen et al. (2017) relacionaron una mayor exposición a piretroides con menor rendimiento neurocognitivo y mayor frecuencia de síntomas del sistema nervioso central. Asimismo, la identificación de valores de filtrado glomerular inferiores a los considerados normales en una proporción de los participantes evaluados en Santa Cruz plantea la necesidad de profundizar el estudio de la función renal en poblaciones expuestas. Estos hallazgos deben interpretarse como asociaciones epidemiológicas y no como evidencia de relaciones causales, particularmente debido al predominio de diseños transversales y a la posible influencia de factores de confusión.

La evidencia relacionada con los efectos reproductivos y respiratorios es más limitada. La asociación entre las concentraciones de p,p′-DDE en sangre de cordón umbilical y una menor duración gestacional, así como las asociaciones observadas entre DDT/DDE y parámetros antropométricos al nacimiento, resaltan la importancia de evaluar la exposición durante etapas sensibles del desarrollo. En población masculina de Cochabamba se identificó alteración de al menos un parámetro seminal según criterios de la OMS, mientras que en agricultores de Chuquisaca se observaron alteraciones en parámetros de función respiratoria. Debido al reducido número de investigaciones disponibles para estos desenlaces, estos hallazgos deben considerarse indicios que justifican estudios adicionales, más que evidencia concluyente de toxicidad reproductiva o respiratoria.

Biomarcadores de efecto genotóxico y citogenético

La genotoxicidad constituye uno de los componentes más ampliamente investigados en los estudios de biomonitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas en Bolivia. Los estudios incluidos utilizaron diferentes biomarcadores de efecto, principalmente el ensayo cometa, micronúcleos, aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátides hermanas. Estas técnicas aportan información complementaria debido a que evalúan diferentes tipos de alteraciones: Estudios recientes de revisión sistemática y metaanálisis respaldan la utilidad del ensayo cometa en el biomonitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas, aunque destacan la influencia de la heterogeneidad metodológica y de diferentes factores de confusión sobre la comparabilidad de los resultados (Gerić et al., 2025), además el ensayo cometa presenta una elevada sensibilidad para detectar daño primario del ADN, aunque sus resultados pueden verse afectados por diferentes condiciones metodológicas, lo que refuerza la necesidad de procedimientos estandarizados (Cordelli et al., 2021), mientras que la prueba de micronúcleos constituye una herramienta útil para el biomonitoreo de poblaciones expuestas, aunque su interpretación requiere considerar factores individuales y metodológicos que pueden influir en la frecuencia observada (Sommer et al., 2020; Malacarne et al., 2022). Por tanto, su utilización complementaria puede proporcionar una caracterización más amplia de los efectos genotóxicos que la aplicación de un único ensayo.

Los resultados obtenidos mediante el ensayo cometa muestran, en varios de los estudios incluidos, mayores niveles de daño al ADN en las poblaciones expuestas. Jørs et al. (2007), Larrea et al. (2010) y Tirado et al. (2012b) reportaron mayor daño en los grupos expuestos respecto de los grupos de comparación, mientras que Barrón Cuenca et al. (2019) identificaron una asociación entre niveles elevados de 2,4-D y mayor daño al ADN. Más recientemente, Tirado et al. (2024) observaron asociaciones entre determinados metabolitos urinarios de plaguicidas y parámetros de daño evaluados mediante el ensayo cometa. Estos hallazgos resaltan la utilidad de integrar biomarcadores de exposición con biomarcadores de efecto, ya que permiten relacionar la presencia interna de plaguicidas o sus metabolitos con respuestas biológicas, proporcionando información complementaria a la obtenida mediante cuestionarios de exposición. No obstante, debido al carácter observacional de estos estudios, estas asociaciones no permiten establecer relaciones causales.

Los resultados obtenidos mediante la prueba de micronúcleos presentaron mayor heterogeneidad. Algunos estudios reportaron frecuencias superiores en poblaciones expuestas, mientras que en el estudio más reciente realizado en Santa Cruz la frecuencia de micronúcleos fue baja y predominó la cariolisis. Esta diferencia resulta relevante porque la cariolisis constituye un indicador de citotoxicidad y no debe interpretarse como equivalente al daño cromosómico representado por los micronúcleos. La heterogeneidad observada puede estar relacionada con diferencias en las características de la exposición y de las poblaciones estudiadas, los tipos celulares analizados y los procedimientos metodológicos utilizados, y pone de manifiesto la importancia de mantener una clara distinción conceptual entre genotoxicidad, daño cromosómico y citotoxicidad.

En conjunto, la evidencia disponible respalda la utilidad de los biomarcadores genotóxicos y citogenéticos para identificar alteraciones biológicas tempranas asociadas con la exposición a plaguicidas. Sin embargo, estos biomarcadores no son específicos de un determinado plaguicida y sus resultados pueden estar influenciados por factores individuales, estilos de vida y otras exposiciones ambientales. Por ello, su interpretación adquiere mayor solidez cuando se integran con biomarcadores de exposición, una adecuada caracterización de los grupos de comparación y la consideración de potenciales factores de confusión.

Susceptibilidad genética

La incorporación de biomarcadores de susceptibilidad genética representa un componente relevante para avanzar hacia una evaluación más integral del biomonitoreo humano, aunque constituye una de las áreas menos estudiadas en las poblaciones bolivianas expuestas a plaguicidas. Los estudios incluidos evaluaron principalmente variantes en genes relacionados con la biotransformación de xenobióticos, entre ellos GSTM1, GSTT1, CYP1A1, CYP2E1 y PON1. Debido a que las enzimas codificadas por estos genes participan en proceso de bioactivación o detoxificación de diferentes compuestos, la variabilidad genética podría contribuir a explicar, al menos parcialmente, las diferencias interindividuales en la respuesta bilógica frente a exposiciones similares.

Los resultados obtenidos para las enzimas de biotransformación no fueron uniformes. Las variantes de CPY1A1 evaluadas no mostraron asociaciones significativas con los indicadores de daño genotóxico, mientras que los genotipos nulos de GSTM1 y GSTT1 se asociaron con mayores niveles de determinados indicadores de daño en algunos estudios. En particular, Barrón Cuenca et al. (2019) observaron una asociación significativa entre el genotipo GSTM1 nulo y un mayor momento de cola en el ensayo cometa, aunque la diferencia en el porcentaje de ADN en la cola no alcanzó significación estadística. Estas diferencias según el parámetro analizado muestran la necesidad de interpretar con cautela la relación entre las variantes genéticas y el daño genotóxico, evitando atribuir un efecto uniforme a un determinado genotipo.

Los resultados relacionados con PON1 requieren una cautela similar. En el estudio realizado en Santa Cruz se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos PON1 192/QQ y 192/RR y los indicadores de daño citotóxico evaluados. Sin embargo, estos hallazgos no permiten establecer por sí solos que alguno de estos genotipos confiera mayor susceptibilidad o protección frente a la exposición a plaguicidas. La interpretación de estas asociaciones depende del grupo de referencia, la dirección del efecto, las características de la exposición y otros factores individuales, por lo que se requieren estudios adicionales para establecer con mayor precisión el papel de las variantes de PON1 en poblaciones bolivianas expuestas.

En conjunto, los resultados sugieren que la variabilidad genética en enzimas involucradas en la biotransformación de xenobióticos podría contribuir a modificar la respuesta individual frente a la exposición a plaguicidas; sin embargo, la evidencia disponible es todavía insuficiente para identificar de manera concluyente genotipos asociados con mayor susceptibilidad o protección. El reducido número de estudios, los tamaños muestrales, la diversidad de plaguicidas y mezclas evaluadas y la heterogeneidad de los biomarcadores de efecto limitan la comparación entre investigaciones. Futuros estudios deberían evaluar las interacciones gen–ambiente integrando información genética con biomarcadores de exposición y efecto, considerando además potenciales factores de confusión y modificación del efecto.

Integración de los biomarcadores, limitaciones y vacíos de conocimiento

La integración de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética constituye una estrategia particularmente relevante para el biomonitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas. Cada categoría proporciona información sobre un componente diferente del proceso exposición–respuesta: los biomarcadores de exposición permiten caracterizar la presencia interna de plaguicidas o sus metabolitos; los biomarcadores de efecto permiten identificar respuestas biológicas asociadas con la exposición; y los biomarcadores de susceptibilidad aportan información sobre características individuales que pueden modificar dichas respuestas. Por tanto, su evaluación conjunta proporciona una caracterización más integral que la utilización aislada de una sola categoría de biomarcadores.

La evidencia revisada muestra una evolución desde estudios basados principalmente en cuestionarios, síntomas y biomarcadores individuales hacia investigaciones que incorporan diferentes niveles de evaluación biológica. Particularmente relevantes son los estudios que combinaron la determinación de plaguicidas o sus metabolitos con biomarcadores de efecto, ya que permitieron examinar la relación entre la dosis interna y determinadas respuestas biológicas. Sin embargo, fueron menos frecuentes los estudios que incorporaron simultáneamente biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética. Está limitada integración constituye uno de los principales vacíos identificados y restringe la posibilidad de analizar conjuntamente la exposición, la respuesta biológica y la variabilidad interindividual.

La interpretación del conjunto de la evidencia debe considerar varias limitaciones. En primer lugar, predominan los estudios transversales, lo que dificulta establecer la secuencia temporal entre exposición y efecto y, por tanto, limita la inferencia causal. En segundo lugar, algunos estudios presentan tamaños muestrales relativamente reducidos y existe una considerable heterogeneidad en las poblaciones, matrices biológicas, plaguicidas evaluados, biomarcadores y procedimientos metodológicos empleados. Estas diferencias dificultan la comparación directa de los resultados y no permitieron realizar una síntesis cuantitativa de la evidencia.

Otra limitación relevante es la complejidad de la exposición. Las poblaciones agrícolas pueden estar expuestas a diferentes plaguicidas y mezclas de compuestos, mientras que numerosos biomarcadores de efecto, particularmente los genotóxicos y citogenéticos, no son

específicos de un agente determinado. En consecuencia, la asociación entre un biomarcador de efecto y un plaguicida individual debe interpretarse con cautela, especialmente cuando la caracterización de la exposición se basa en cuestionarios o en una única medición biológica. La posible influencia de factores individuales, estilos de vida, exposiciones ambientales concomitantes y otros factores de confusión debe considerarse igualmente en la interpretación de los resultados.

La concentración geográfica de las investigaciones constituye otro vacío importante. La mayor parte de la evidencia disponible procede de determinadas poblaciones de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, con evidencia más reciente de Chuquisaca, mientras que amplias regiones agrícolas del país permanecen poco o no representadas. Esta distribución refleja los sitios donde se han desarrollado investigaciones y no necesariamente diferencias territoriales en la magnitud de la exposición o del riesgo. En consecuencia, los resultados no pueden generalizarse a todas las poblaciones agrícolas de Bolvia y resulta necesario ampliar la cobertura gráfica del biomonitoreo.

A partir de estos vacíos, las futuras investigaciones deberían priorizar diseños longitudinales y multicéntricos, ampliar la representación de regiones y poblaciones actualmente poco estudiadas e incorporar mediciones repetidas que permitan caracterizar mejor la variabilidad temporal de la exposición. Asimismo, resulta necesario avanzar hacia protocolos estandarizados que mejoren la compatibilidad entre estudios e integrar biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética dentro de un mismo diseño. El estudio de exposiciones a mezclas, la consideración sistemática de potenciales factores de confusión y la inclusión de grupos particularmente vulnerables constituyen también áreas prioritarias. Estas estrategias permitirán generar evidencia más robusta para fortalecer el biomonitoreo humano y la vigilancia de la salud ocupacional y ambiental en Bolivia.

CONCLUSIONES

Esta revisión de alcance integra la evidencia disponible entre 2000–2025 sobre la exposición a plaguicidas, sus efectos y en la salud y la susceptibilidad genética en poblaciones bolivianas. Los estudios analizados documentan exposición ocupacional, ambiental y doméstica mediante diferentes biomarcadores de exposición y muestran asociaciones con alteraciones metabólicas, neurocognitivas, renales, respiratorias y reproductivas, así como indicadores de daño genotóxico y citogenético Sin embargo, debido al predominio de diseños transversales, la heterogeneidad de las exposiciones y metodologías y la posible influencia de factores de confusión, estos hallazgos deben interpretarse como asociaciones y no como evidencia de relaciones causales.

Los biomarcadores genotóxicos y citogenéticos, particularmente el ensayo cometa, los micronúcleos y las aberraciones cromosómicas, han permitido identificar alteraciones biológicas tempranas en diferentes poblaciones expuestas, aunque los resultados no fueron uniformes entre todos los estudios y biomarcadores.

Su interpretación adquiere mayor solidez cuando se integran con biomarcadores de exposición, con información sobre potenciales factores de confusión. Por su parte, los estudios de susceptibilidad genética son todavía limitados y, aunque se han observado asociaciones con variantes de GSTM1, GSTT1 y PON1, la evidencia disponible es insuficiente para establecer de manera concluyente genotipos asociados con mayor susceptibilidad o protección.

La evidencia disponible se concentra principalmente en determinadas poblaciones de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, con estudios más recientes en Chuquisaca, lo que limita su generalización al conjunto de la población boliviana. Persisten importantes vacíos relacionados con la evaluación longitudinal, las exposiciones a mezclas, la representación de regiones y poblaciones poco estudiadas y la integración simultánea de biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad genética.

En consecuencia, se requieren estudios longitudinales y multicéntricos, con mediciones repetidas de exposición y procedimientos estandarizados, que integren los diferentes componentes del biomonitoreo humano. El fortalecimiento de este enfoque permitiría generar evidencia nacional más robusta para orientar la vigilancia de la salud ocupacional y ambiental y sustentar estrategias preventivas relacionadas con la exposición a plaguicidas en Bolivia.

En el contexto latinoamericano, la reciente evaluación realizada por el grupo LA-COMET confirma la amplia utilización del ensayo cometa como herramienta de biomonitoreo humano para evaluar daño primario del ADN asociado con exposiciones ambientales y ocupacionales. Da Silva et al. (2026) analizaron la aplicación de este ensayo en estudios desarrollados en diferentes países de la región y destacaron su sensibilidad y versatilidad, pero también la existencia de variabilidad metodológica en su implementación y en los parámetros utilizados para cuantificar el daño al ADN. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de avanzar hacia una mayor estandarización de los protocolos, criterios de evaluación y reporte de resultados, con el propósito de mejorar la comparabilidad entre estudios. En Bolivia, la adopción de procedimientos armonizados, junto con diseños multicéntricos y la integración del ensayo cometa con biomarcadores de exposición y susceptibilidad, permitiría fortalecer el biomonitoreo de poblaciones expuestas a plaguicidas y facilitar la comparación de los resultados nacionales con la evidencia generada en otros países de América Latina (Da Silva et al., 2026).

BIBLIOGRAFÍA

Arrebola J.P., Cuellar M., Claure E., Quevedo M., Antelo S.R., Mutch E., Ramirez E., Fernández M.F., Olea N., Mercado L.A. (2012a) Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and adipose tissue from Bolivia. Environ. Res. 112: 40–47.

Arrebola J.P., Mutch E., Rivero M., Choque A., Silvestre S., Olea N., Ocaña-Riola R., Mercado L.A. (2012b) Contribution of sociodemographic characteristics, occupation, diet and lifestyle to DDT and DDE concentrations in serum and adipose tissue from a Bolivian cohort. Environ. Int. 38: 54–61.

Arrebola J.P., Cuellar M., Bonde J.P., González-Alzaga B., Mercado L.A. (2016) Associations of maternal o,p′-DDT and p,p′-DDE levels with birth outcomes in a Bolivian cohort. Environ. Res. 151: 469–477.

Arksey H., O'Malley L. (2005) Scoping studies: Towards a methodological framework. Int. J. Soc. Res. Methodol. 8: 19–32., https://doi.org/10.1080/1364557032000119616. 8(1), 19-32.

Ascarrunz M.E., Tirado N., Gonzáles A.R., Cuti M., Cervantes R., Huici O., Jørs E. (2006) Evaluación de riesgo genotóxico: biomonitorización de trabajadores agrícolas de Caranavi, Guanay, Palca y Mecapaca, expuestos a plaguicidas. Cuad. Hosp. Clín. 51: 7–18.

Barrón Cuenca J., Aguilar Mercado X., Navia Bueno P. (2015) Exposición a plaguicidas, desnutrición crónica y daño genotóxico en menores de tres años, Luribay. Cuad. Hosp. Clín. 56: 9–17

Barrón Cuenca J., Tirado N., Barral J., Ali I., Levi M., Stenius U., Berglund M., Dreij K. (2019) Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. Sci. Total Environ. 695: 133942. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133942.

Barrón Cuenca J., Tirado N., Vikström M., Lindh C.H., Stenius U., Leander K., Berglund M., Dreij K. (2020) Pesticide exposure among Bolivian farmers: Associations between worker protection and exposure biomarkers. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 30: 730–742.

Barrón Cuenca J., Dreij K., Tirado N. (2024) Human pesticide exposure in Bolivia: A scoping review of current knowledge, future challenges and research needs. Int. J. Environ. Res. Public Health 21: 305.

Bascope Zanabria, R., Bickel, U., Jacobi, J., & Delgado, F. (2018). Documento preliminar: Plaguicidas altamente tóxicos en Bolivia. Diálogos Textos Breves Sobre Desarrollo Rural Solicitados por el IPDRS; Instituto para el Desarrollo Rural de Sudamérica (IPDRS): La Paz, Bolivia, 1-5.

Bickel, U. (2018). Uso de plaguicidas por productores familiares en Bolivia: Un enfoque socioambiental y de salud ocupacional [Tesis doctoral, Universidad de Berna]. Repositorio Institucional de la Universidad de Berna.

Bolognesi C. (2003) Genotoxicity of pesticides: A review of human biomonitoring studies. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 543: 251–272.

Bustamante Villarroel S., Segales, D., Zurita, L., Fernandez, M. Condarco, S., Jarro, R., (2014). Uso inadecuado de plaguicidas y sus consecuencias en la salud de la población La Villa, Punata, Cochabamba, Bolivia, 2013. Gac Med Bol, 11-14.

Cordelli E., Bignami M., Pacchierotti F. (2021) Comet assay: A versatile but complex tool in genotoxicity testing. Toxicol. Res. 10: 68–78.

Da Silva J., Franco D., García A.L., Pacheco-Pantoja E.L., Simoniello M.F., Tirado N., Yáñez-Estrada L., Espinosa-Reyes G., Flores-Márquez A.R., Gómez-Arroyo S., Ilizaliturri-Hernández C., Lafon-Hughes L., León-Mejía G., Mussali-Galante P., Narváez D.M., Poletta G.L., Ruiz de Arcaute C., Soloneski S., Tovar-Sánchez E., Valverde M., Rojas E. (2026) Alkaline comet assay in human biomonitoring studies by the Latin America / LA-COMET group. Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 912: 503940.

Del Callejo, A., Eróstegui, C., García-Sejas, M., Pacheco, S., & Montaño, K. (2025). Exposición crónica a plaguicidas, su uso indiscriminado y calidad seminal en agricultores del Chapare. Gaceta Médica Boliviana, 48(1), 106–113. DOI 10.47993/gmb.v48i1.998

Gerić M., Azqueta A., Møller P., Bankoglu E.E., Gajski G., Giovannelli L., Haverić A., Stopper H., Collins A., Ladeira C. (2025) The comet assay as a tool in human biomonitoring exposure to pesticides – A systematic review and meta-analysis. Mutat Rev. 796: 108565.

Gil Hernández F. (2000) El papel de los biomarcadores en toxicología humana. Rev. Toxicol. 17: 19–26

Hansen M.R., Jørs E., Lander F., Condarco G., Schlünssen V. (2014) Is cumulated pyrethroid exposure associated with prediabetes? A cross-sectional study. J. Agromedicine 19: 417–426.

Hansen M.R.H., Jørs E., Lander F., Condarco G., Debes F., Tirado Bustillos N., Schlünssen V. (2017) Neurological deficits after long-term pyrethroid exposure. Environ. Health Insights 11: 1178630217700628.

Instituto Nacional de Estadística. (2020). Estadísticas de comercio exterior: Importación de productos agroquímicos y bienes de capital para la agricultura (2010–2019). Estado Plurinacional de Bolivia.

Jacobi, J. (2018). Dinámicas socioecológicas de la agroindustria en el departamento de Santa Cruz: El impacto de los paquetes tecnológicos basados en transgénicos. Centre for Development and Environment, Universidad de Berna.

Jørs E., Cervantes Morant R., Condarco Aguilar G., Huici O., Lander F., Bælum J., Konradsen F. (2006) Occupational pesticide intoxications among farmers in Bolivia: a cross-sectional study. Environ. Health 5: 10.

Jørs E., Gonzáles, A. R., Ascarrunz, M. E., Tirado, N., Takahashi, C., Lafuente, E., Dos Santos, R., Bailon, N., Cervantes, R., Huici, O., Bælum, J., & Lander, F. (2007). Genetic alterations in pesticide exposed Bolivian farmers: An evaluation by analysis of chromosomal aberrations and the comet assay. Biomarker Insights, 2, 439–445.

Jørs E., Hay-Younes J., Condarco M.A., Condarco G., Cervantes R., Huici O., Bælum J. (2013) Is gender a risk factor for pesticide intoxications among farmers in Bolivia? A cross-sectional study. J. Agromedicine 18(2): 132–139.

Larrea M., Tirado N., Ascarrunz G. (2010) Evaluación del daño genotóxico por exposición a plaguicidas en agricultores del municipio de Luribay. BIOFARBO 18: 31–43.

Levac D., Colquhoun H., O'Brien K.K. (2010) Scoping studies: Advancing the methodology. Implement. Sci. 5: 69.

Luna Choque, A., Tirado Bustillos, N. (2025). Biomarcadores de daño genotóxico y susceptibilidad genética para el biomonitoreo de pobladores expuestos directa o indirectamente a plaguicidas de diferentes municipios del departamento de Santa Cruz–Bolivia. Con-Ciencia, 13(2).

Malacarne I.T., Takeshita W.M., de Souza D.V., Rosario B.A., Viana M.B., Renno A.C.M., Salvadori D.M.F., Ribeiro D.A. (2022) Is micronucleus assay in oral exfoliated cells a useful biomarker for biomonitoring populations exposed to pesticides? A systematic review with meta-analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. 29: 64392–64403.

Mercado, L. A., Freille, S. M., Vaca-Pereira, J. S., Cuellar, M., Flores, L., Mutch, E., Olea, Arrebola, J. P. (2013). Serum concentrations of p, p′-dichlorodiphenyltrichloroethane (p, p′-DDE) in a sample of agricultural workers from Bolivia. Chemosphere, 91(10), 1381-1385.

Mercado A., Tirado N., Magne M.I., Nostas M., Angulo A.R., Mamani J. (2024) Plaguicidas en la agricultura: Implicaciones para la salud

en comunidades agrícolas de Santa Cruz. Editorial e Imprenta Universitaria, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno, Santa Cruz, Bolivia.

Monrroy N. O. (2011). Polimorfismos del gen del citocromo P450 (CYP1A1) y su relación con el daño al ADN en agricultores expuestos a plaguicidas. Tesis de grado, Universidad Mayor de San Andrés. Repositorio Institucional UMSA, La Paz.

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: 272.

Solís-Soto M.T., Walber J., Basagoitia A., von Ehrenstein O.S., Radon K. (2025) Small-scale farming, pesticide exposure, and respiratory health: A cross-sectional study in Bolivia. Environments 12: 290.

Sommer S., Buraczewska I., Kruszewski M. (2020) Micronucleus assay: The state of art, and future directions. Int. J. Mol. Sci. 21: 1534.

Tirado Bustillos N., Ascarrunz M.E., Aguilar X., Rada A. (2012a) Polimorfismos genéticos de la GSTM1 y GSTT1 como modificadores de riesgo mutagénico en agricultores bolivianos expuestos a plaguicidas. BIOFARBO 20: 30–40.

Tirado, N. (2012b). Riesgo genotóxico y susceptibilidad genética por plaguicidas. Editorial Académica Española – España.

Tirado N., Mamani J. (2024) Evaluación de riesgo genotóxico. En: Mercado A., Tirado N., Magne M.I., Nostas M., Angulo A.R., Mamani J. (eds.) Plaguicidas en la agricultura: Implicaciones para la salud en comunidades agrícolas de Santa Cruz, pp. 54–68. Editorial e Imprenta Universitaria, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno, Santa Cruz, Bolivia.

Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K.K., Colquhoun H., Levac D., Moher D., Peters M.D.J., Horsley T., Weeks L., Hempel S., Akl E.A., Chang C., McGowan J., Stewart L., Hartling L., Aldcroft A., Wilson M.G., Garritty C., Lewin S., Godfrey C.M., Macdonald M.T., Langlois E.V., Soares-Weiser K., Moriarty J., Clifford T., Tunçalp Ö., Straus S.E. (2018) PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann. Intern. Med. 169: 467–473.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 91-98; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

CALIDAD DEL AIRE INTRADOMICILIARIO Y SU IMPACTO GENOTÓXICO E INFLAMATORIO EN POBLACIONES EXPUESTAS A PLANTAS DE ACOPIO DE CEREALES

INDOOR AIR QUALITY AND ITS GENOTOXIC AND INFLAMMATORY IMPACT IN POPULATIONS EXPOSED TO GRAIN STORAGE FACILITIES

Milanesio M.V.[†1], Salinero M.C.[1,2*], Bonatto M.F.[1,4], Mañas F.[3], Aiassa D.E.[1,4*]

[1] GeMA, Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC), Ruta Nº 36, Km 601. (X5804BYA) Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

[2] Instituto de Investigaciones en Tecnologías Energéticas y Materiales Avanzados (IITEMA), CONICET – UNRC.

[3] Departamento de clínica animal, Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC), Ruta Nº 36, Km 601. (X5804BYA) Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

[4] Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), CONICET – UNRC.

Corresponding authors:
Celeste Salinero
msalinero@exa.unrc.edu.ar

ORCID 0000-0002-3053-8405

Delia Aiassa
daiassa@exa.unrc.edu.ar

ORCID 0000-0002-5143-1340

Cite this article as:
Milanesio M.V., Salinero M.C., Bonatto M.F., Mañas F., Aiassa D.E. 2026. CALIDAD DEL AIRE INTRADOMICILIARIO Y SU IMPACTO GENOTÓXICO E INFLAMATORIO EN POBLACIONES EXPUESTAS A PLANTAS DE ACOPIO DE CEREALES. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 91-98.

Received: 07/23/2026
Accepted: 10/24/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.07

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

La expansión urbana ha integrado plantas de acopio y acondicionamiento de granos al tejido habitacional, generando externalidades negativas mediante la liberación de material particulado ($PM_{2.5}$) durante las actividades de recepción, manipulación y almacenamiento de granos. Este material particulado constituye una mezcla compleja de contaminantes de origen biológico y químico, que potencialmente puede actuar como vehículo de compuestos agroquímicos asociados con la producción y al almacenamiento de granos. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre los niveles de $PM_{2.5}$ en ambientes interiores y biomarcadores de genotoxicidad e inflamación en población residente de Las Higueras, Córdoba. Se realizó un monitoreo gravimétrico de $PM_{2.5}$ en cinco viviendas próximas a fuentes agroindustriales durante periodos estival e invernal, utilizando impactadores tipo Harvard. Paralelamente, se estudió a 22 residentes expuestos y 20 controles, analizando micronúcleos (MN) en mucosa bucal, recuento de plaquetas, linfocitos y niveles de IgE total. Los resultados revelaron una concentración promedio de $PM_{2.5}$ de 31,86 µg/m³, superando los estándares de la Organización Mundial de la Salud. Se hallaron diferencias significativas en el recuento plaquetario y una correlación positiva entre la frecuencia de MN y niveles de IgE ($r = 0,707$, $p < 0,001$). Aunque los parámetros hematológicos permanecieron dentro de rangos clínicos, las alteraciones significativas sugieren una respuesta biológica temprana ante la exposición crónica. Se concluye que el entorno habitacional próximo a plantas de acopio podría representar un factor de riesgo para la inestabilidad genómica y la salud respiratoria, resaltando la necesidad de políticas de salud ambiental preventiva y normativas de distanciamiento urbano.

Palabras clave: Material particulado fino, inmunoglobulina E, genotoxicidad, micronúcleos, exposición ambiental

ABSTRACT

Urban expansion has integrated grain storage and conditioning facilities into residential areas, generating negative externalities through the release of fine particulate matter ($PM_{2.5}$) during grain receiving, handling, and storage operations. This particulate matter constitutes a complex mixture of biological and chemical contaminants that may potentially act as a carrier of agrochemical compounds associated with crop production and grain storage. In this context, the present study aimed to evaluate the association between indoor $PM_{2.5}$ levels and biomarkers of genotoxicity and inflammation in residents of Las Higueras, Córdoba, Argentina. Gravimetric monitoring of $PM_{2.5}$ was conducted in five homes located near agro-industrial facilities during the summer and winter seasons using Harvard impactors. In parallel, 22 exposed residents and 20 control subjects were evaluated by analyzing micronuclei (MN) in buccal mucosa cells, platelet and lymphocyte counts, and total IgE levels. The results revealed a mean $PM_{2.5}$ concentration of 31.86 µg/m³, exceeding the World Health Organization guideline value. Significant differences were observed in platelet counts, along with a positive correlation between MN frequency and IgE levels ($r = 0.707$, $p < 0.001$). Although hematological parameters remained within clinical reference ranges, the observed alterations suggest an early biological response associated with chronic exposure. It is concluded that residential environments located near grain storage facilities represent a risk factor for genomic instability and respiratory health, highlighting the need for preventive environmental health policies and urban setback regulations.

Key words: Fine particulate matter, immunoglobulin E, genotoxicity, micronuclei, environmental exposure

INTRODUCCIÓN

El crecimiento demográfico y la expansión de los centros urbanos han agudizado, en las últimas décadas, la colisión entre el uso residencial del suelo y las actividades productivas (Carreño, 2021). Este fenómeno ha dejado numerosas plantas de almacenamiento, clasificación y acondicionamiento de granos, originalmente emplazadas en áreas rurales o periféricas, integradas actualmente al tejido urbano. Se ha documentado ampliamente que este tipo de infraestructura genera externalidades negativas persistentes, incluso tras el cese definitivo de sus operaciones (Asmus *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2009). Entre las perturbaciones reportadas se incluyen impactos sonoros, visuales, dificultades de tránsito, producción de residuos y riesgos ocupacionales (Montanaro, 2003; Amador y Barceló, 2011). Un factor crítico, frecuentemente subestimado, es la liberación de material particulado durante las tareas mecánicas de carga, descarga, secado y limpieza, con potenciales efectos adversos sobre la salud pública (Lázzaro, 2010; Amador y Barceló, 2011).

El material particulado (PM) no constituye una fase inerte, sino una mezcla compleja de componentes gaseosos, líquidos y sólidos (Lerda *et al.*, 2001; Kastury *et al.*, 2017; Lim y Kim, 2024). Las partículas respirables ingresan al organismo de forma subrepticia, y sus efectos biológicos están condicionados por su tamaño, composición físico-química y la duración de la exposición (López *et al.*, 2011; Quezada-Maldonado *et al.*, 2021; Lim y Kim, 2024). En particular, la fracción fina ($PM_{2.5}$) presenta una mayor capacidad de penetración sistémica, afectando los sistemas respiratorio, cardiovascular, inmunológico, nervioso y tegumentario (Dominski *et al.*, 2021; Colichón Carranza *et al.*, 2023; Cervantes Valencia *et al.*, 2024; Lim y Kim, 2024).

En las plantas de acopio y acondicionamiento de granos, el material particulado generado durante las operaciones de recepción, transporte, limpieza, secado y almacenamiento constituye una mezcla compleja de origen biológico y químico (Spankie y Cherrie, 2012). Además de fragmentos vegetales, microorganismos, endotoxinas y esporas fúngicas, este polvo podría transportar residuos de plaguicidas utilizados durante la producción y el almacenamiento de los granos, tales como insecticidas y fungicidas empleados para el control de plagas postcosecha. En consecuencia, la exposición al material particulado emitido por estas instalaciones representa una vía potencial de contacto con una mezcla de contaminantes capaces de inducir respuestas inflamatorias (Rumchev *et al.*, 2019) y efectos genotóxicos, cuya magnitud dependerá de la composición específica de las partículas y de las condiciones de exposición.

El monitoreo de estas fracciones es un estándar estratégico para el análisis de riesgo sanitario y la dinámica de dispersión de contaminantes en núcleos urbanos (López *et al.*, 2011; Amarillo *et al.*, 2014; Amarillo, 2015; Tavera Busso *et al.*, 2018). Sin embargo, existe una notable escasez de datos sobre la calidad del aire intradomiciliario en viviendas aledañas a fuentes agroindustriales, así como sobre la relación entre la exposición a $PM_{2.5}$ en dichos entornos y el estado de salud de las poblaciones residentes. Esta brecha de conocimiento resulta crítica, considerando que los espacios interiores (donde la población permanece más del 80% de su tiempo) no operan como sistemas cerrados, sino que actúan como un reflejo directo de la calidad ambiental circundante (Chen y Zhao, 2011; Ji y Zhao, 2015).

Ante este escenario de exposición crónica, los biomarcadores actúan como indicadores tempranos de alteraciones moleculares, bioquímicas y celulares (Sauer *et al.*, 2018; Salama y Chennaoui, 2024). En particular, el estudio de parámetros hematológicos como el recuento de plaquetas y linfocitos permite evaluar la respuesta inflamatoria sistémica y el estado fisiológico general (Hoffbrand y Steensma, 2019), mientras que la inmunoglobulina E (IgE) se utiliza como marcador específico para monitorizar la respuesta inmunológica e inflamatoria exacerbada ante aeroalérgenos (Wang *et al.*, 2022; Lim y Kim, 2024). Complementariamente, la frecuencia de micronúcleos (MN) en mucosa bucal constituye una técnica no invasiva robusta para cuantificar la inestabilidad genómica y el daño al ADN (Aiassa *et al.*, 2019; Mañas *et al.*, 2021; Bolognesi, 2023; Torres Bugarín *et al.*, 2024). La determinación integrada de estos biomarcadores ofrece una herramienta diagnóstica de alta confiabilidad para el monitoreo preventivo en poblaciones expuestas.

A partir de todo lo anteriormente expuesto, se propone evaluar la asociación entre los niveles de material particulado fino ($PM_{2.5}$) intradomiciliario y biomarcadores de genotoxicidad y bioquímicos de respuesta inflamatoria en población residente de la localidad de Las Higueras (Departamento Río Cuarto, provincia de Córdoba, Argentina). A través de este estudio, se pretende caracterizar el impacto sanitario de la exposición a material particulado derivado de la actividad de acopio y acondicionamiento de granos, estableciendo la proximidad a dichas fuentes como un determinante crítico de la calidad del aire interior y la salud de los habitantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Determinación de la concentración de partículas en suspensión en el interior de las viviendas

El estudio se llevó a cabo en la localidad de Las Higueras (33° 41′ 26″ S, 64° 43′ 16″ O), departamento Río Cuarto, provincia de Córdoba, Argentina. La región se caracteriza por una economía basada en la actividad agropecuaria y la industrialización de granos.

El muestreo de material particulado fino ($PM_{2.5}$) se realizó en el interior de cinco viviendas ubicadas a menos de 300 metros de plantas de acopio y acondicionamiento de granos, abarcando dos períodos estacionales (invernal y estival), definidos conforme a las directrices del Servicio Meteorológico Nacional (SMN). La selección de las viviendas se basó en un muestreo por conveniencia, priorizando hogares cuyos residentes manifestaron preocupación por la proximidad a la actividad industrial. Para el diseño del muestreo se tomaron como referencia los criterios metodológicos establecidos por Amarillo (2015).

La medición de $PM_{2.5}$ se efectuó mediante impactadores tipo Harvard acoplados a bombas de vacío de bajo volumen, utilizando filtros de teflón de 1 µm de poro. Para la cuantificación gravimétrica, los filtros fueron acondicionados previamente en estufa a 60 °C durante 24 h y estabilizados en un desecador a temperatura ambiente antes de su pesaje inicial. Las pesadas se realizaron utilizando una balanza analítica Shimadzu AUW220D, con una resolución de 0,01 mg, bajo condiciones controladas de temperatura (20 °C a 25 °C) y humedad relativa (30% a 50%). Para evitar la contaminación, los filtros fueron manipulados exclusivamente con pinzas recubiertas en teflón y guantes.

Los equipos se instalaron en el ambiente de mayor uso de cada vivienda. Los muestreos tuvieron una frecuencia semanal para garantizar una carga de masa suficiente para el análisis gravimétrico. Tras la exposición, los filtros siguieron el mismo protocolo de acondicionamiento y pesaje (tres pesadas pre y post-exposición en días distintos para asegurar la repetibilidad de las mediciones). Los resultados fueron normalizados a concentraciones diarias expresadas en $\mu g/m^3$.

Interpolación ponderada por distancia inversa

A partir de las concentraciones promedio de $PM_{2.5}$ obtenidas en ambos períodos estacionales, se realizó un análisis de distribución espacial. Para ello, se aplicó el método de interpolación ponderada por distancia inversa (IDW), que estima valores en ubicaciones no muestreadas mediante la ponderación de los puntos conocidos, asumiendo que la influencia de un punto disminuye a medida que aumenta la distancia (QGIS, 2023).

Biomarcadores de genotoxicidad y bioquímicos de respuesta inflamatoria

La población en estudio consistió en adultos de ambos sexos con una residencia mínima de 5 años en la zona de influencia de plantas de acopio y acondicionamiento de granos (grupo "expuesto"). Dada la proximidad geográfica de la zona, se seleccionó como grupo control ("no expuesto") una población residente de la ciudad de Río Cuarto (provincia de Córdoba, Argentina). Los criterios de exclusión comprendieron condiciones de salud preexistentes, consumo crónico de fármacos y exposición a radiación ionizante (rayos X) en los 6 meses previos a la toma de muestra. El tamaño muestral se determinó considerando la recomendación de Preston y Hoffmann (2008), quienes sugieren que grupos de 20 o más individuos mitigan la influencia de factores de confusión en la evaluación de alteraciones cromosómicas o mutagénicas.

Cada participante suscribió un consentimiento informado previamente aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Biomédicas del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-2016). Asimismo, se completó un cuestionario estructurado para recopilar datos sociodemográficos, hábitos de vida (consumo de alcohol y tabaco), ocupación y sintomatología clínica, con énfasis en afecciones del sistema respiratorio.

La obtención de muestras biológicas se realizó en época estival mediante punción venosa periférica (5 ml). A partir de sangre total, se determinó el recuento de plaquetas y linfocitos en cámara de Neubauer, mientras que los niveles de inmunoglobulina E (IgE) total fueron cuantificados mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Conjuntamente, se obtuvieron muestras de células epiteliales de la mucosa bucal mediante hisopo estéril. Los extendidos citológicos se prepararon siguiendo el protocolo de Tolbert *et al.* (1992) con modificaciones locales, evaluándose 1.000 células por individuo. La identificación de micronúcleos (MN) se realizó bajo los criterios establecidos por Diler y Ergene (2010).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de datos se realizó utilizando el programa GraphPad Prism versión 5.02 (2009). Para la concentración de $PM_{2.5}$ se calcularon estadísticos descriptivos como media ($\bar{X}$), desviación estándar (DS) y mediana (Me), analizando los datos para diferentes semanas de toma de muestra (1 a 8 semanas), diferentes puntos de muestreo (viviendas 1 a 5) y época de muestreo (invernal y estival). La normalidad de la distribución de los datos para los biomarcadores bioquímicos y genotóxicos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para los datos que no presentaron una distribución normal, se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para determinar diferencias significativas entre los grupos expuesto y no expuesto en las variables. La relación entre variables se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (5%). En todos los análisis se estableció un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Tabla 1. Valores hallados de los biomarcadores genotóxicos y bioquímicos estudiados.

	MN/1000 células analizadas Media ± DS	**Linfocitos/mm³** Media ± DS	**Plaquetas/mm³** Media ± DS	**IgE (U/ml)** Media ± DS
Grupo "expuesto"	7,32 ± 2,46[a]	7177,27 ± 1158,73	197045,46 ± 32221,50[a]	94,41 ± 115,34
N= 22	Rango [4-14]	Rango [5200-9200]	Rango [110000-238000]	Rango [7-485]
Grupo "no expuesto"	0,60 ± 0,68	7230,00 ± 1137,91	269450,00 ± 63190,17	143,85 ± 63,91
N= 20	Rango [0-2]	Rango [5200-8200]	Rango [183000-351000]	Rango [64-293]

RESULTADOS

Determinación de la concentración de partículas en suspensión en el interior de las viviendas

Durante el periodo de estudio se recolectaron un total de 39 muestras de material particulado fino ($PM_{2.5}$) en el interior de las viviendas. La concentración promedio global fue de 31,86 µg/m³ (DS= 88,99 µg/m³), con un rango de valores que osciló entre 0,89 y 570,89 µg/m³. Debido a la alta dispersión de los datos, la mediana global de 13,44 µg/m³ resulta un indicador más representativo de la tendencia central de la muestra.

Al comparar los periodos estacionales, se observaron concentraciones promedio de $PM_{2.5}$ de 20,47 µg/m³ (DS= 15,73 µg/m³) para el periodo invernal y 42,15 µg/m³ (DS= 69,05 µg/m³) para el estival. El análisis estadístico confirmó diferencias significativas entre ambos periodos ($p < 0,05$), registrándose niveles superiores durante la estación estival. Respecto a la tendencia central, las medianas registradas fueron de 12,12 µg/m³ para el periodo invernal y 17,57 µg/m³ para el estival, lo cual evidencia un incremento en los niveles de base durante el verano.

Estudios bioquímicos y de genotoxicidad: Biomarcadores de efecto

La población de estudio estuvo conformada por 22 individuos en el grupo "expuesto" (edad: 39,59 ± 9,41 años; rango: 23–67 años), con una distancia media de residencia a las plantas de acopio de 387,10 ± 290,40 m (rango: 83–1200 m). El grupo control incluyó 20 individuos residentes en áreas sin influencia de plantas de acopio (edad: 40 ± 9,61 años; rango: 23–66 años).

De los cuestionarios de salud se desprende que los participantes expuestos manifestaron sintomatología persistente asociada a una posible respuesta inflamatoria o irritativa del sistema respiratorio (47%). A pesar de la incertidumbre sobre la etiología, se registró una preocupación generalizada por la calidad ambiental. En contraste, el grupo control no presentó sintomatología respiratoria persistente.

Los resultados de los biomarcadores se presentan en la Tabla 1.

Los parámetros hematológicos (plaquetas y linfocitos) se encontraron dentro de los rangos de referencia estándar de la práctica clínica (Hoffbrand y Steensma, 2019). No obstante, es imperativo destacar que, aunque los valores de plaquetas se mantienen en niveles de normalidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los residentes próximos a las plantas de acopio y el grupo control. En cuanto a los niveles de IgE, los valores se situaron dentro de los rangos de referencia (Murphy y Weaver, 2016), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La relación entre los biomarcadores de efecto sugiere una asociación positiva entre la frecuencia de micronúcleos (MN) y los niveles de IgE: aquellos participantes con mayor daño genotóxico presentaron, de manera concomitante, una mayor carga de IgE (Figura 1).

Finalmente, el análisis de correlación entre la frecuencia de MN y otros biomarcadores bioquímicos como así también con la distancia de residencia a los centros de acopio ($p > 0,05$; $r = -0,2124$) no arrojaron significancia estadística.

DISCUSIÓN

El presente trabajo constituye la primera evaluación integral que vincula la concentración de material particulado fino ($PM_{2.5}$) en entornos intradomiciliarios con biomarcadores de genotoxicidad y respuesta inflamatoria en una zona agroindustrial de la provincia de Córdoba, Argentina.

El valor promedio para $PM_{2.5}$ registrado (31,86 ± 88,99 µg/m³) supera ampliamente el umbral de exposición segura sugerido por la OMS (2021) de 5 µg/m³. La alta dispersión de los datos sugiere que, más que una exposición constante, la población se encuentra sujeta a eventos de emisión episódicos. En este sentido, el uso de la mediana global (13,44 µg/m³) y estacional (estival: (17,57 µg/m³ vs. invernal: 12,12 µg/m³) resultan descriptores más robustos de la exposición habitual. Este patrón estacional

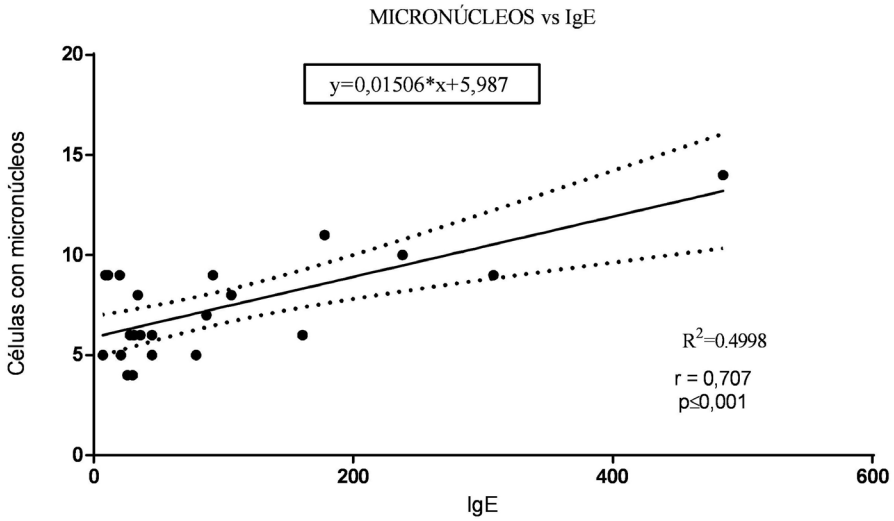


Figura 1. Relación entre frecuencia de MN con niveles de IgE (p≤0,001; R^2 = 0,4998; r = 0,707).

refleja una mayor carga contaminante durante los ciclos de actividad agroindustrial intensiva.

Al contrastar los valores hallados en esta investigación con estudios en entornos urbanos y semiurbanos (Sillanpää *et al.*, 2000; Amarillo, 2015; Miranda *et al.*, 2012; Rojano *et al.*, 2013), los niveles detectados en Las Higueras se posicionan en el umbral superior de los rangos documentados. Considerando la exclusión de fuentes de combustión interna domésticas, el material particulado hallado se vincula estrechamente a la dispersión de polvos orgánicos, especialmente derivados de la manipulación de soja, reconocidos por su potencial como aeroalérgenos (Molinas *et al.*, 2006). Asimismo, el material particulado de origen agrícola puede actuar como vehículo para el transporte atmosférico de residuos de plaguicidas, constituyendo una potencial vía de exposición a compuestos agroquímicos (Boonupara *et al.*, 2023; Haberkon *et al.*, 2024). Bajo los criterios de Colman Lerner *et al.* (2013), la zona de estudio presenta un perfil de contaminación industrial, lo que subraya la necesidad de establecer normativas de distanciamiento y políticas de salud ambiental preventiva.

En relación con el impacto biológico: genotoxicidad y respuesta inflamatoria, los resultados obtenidos demuestran que las condiciones ambientales en las que habitan los participantes del estudio favorecerían procesos de inestabilidad genómica y activación inmunológica. El valor promedio de frecuencia de MN hallado en el grupo "expuesto" (7,32 ± 2,4 MN/1000 células analizadas) denota una evidencia clara de inestabilidad genética en comparación con los valores basales del grupo control. Al contrastar estos hallazgos con otros estudios enfocados en exposiciones ambientales y ocupacionales en poblaciones argentinas, se observa una concordancia significativa. Por una parte, los resultados se alinean con lo descripto por Varea *et al.* (2025), quienes registraron valores de MN en mucosa bucal de 7,73 ± 0,41 en poblaciones expuestas al consumo de agua con arsénico (As), reflejando cómo la exposición crónica a este metaloide a través del recurso hídrico induce niveles de daño citogenético muy cercanos a los observados en el grupo "expuesto" de este trabajo.

Asimismo, la media obtenida guarda relación con los niveles de daño genético documentados en trabajadores rurales expuestos a agentes químicos mixtos. Ferré *et al.* (2018) reportaron una media superior de 9,28 ± 2,08 MN/1000 células analizadas en trabajadores agrícolas con una trayectoria de exposición a plaguicidas de 15 ± 3,15 años. En conjunto, la frecuencia de MN de (7,32 ± 2,4 MN/1000 células analizadas) reafirma la utilidad del ensayo de micronúcleos como un biomarcador de efecto sensible y confiable, evidenciando que el grupo en estudio se encuentra en riesgo genotóxico relevante derivado de su exposición ambiental.

Se observó una correlación positiva y significativa entre la frecuencia de MN en mucosa bucal y los niveles séricos de IgE ($p < 0,001$; $r = 0,707$), en línea con lo reportado por Rodríguez *et al.* (2005) en contextos de inmunidad humoral en exposición a xenobióticos.

En relación con los biomarcadores bioquímicos, si bien los valores de plaquetas se mantuvieron dentro de los rangos de referencia (Hoffbrand y Steensma, 2019), la disminución significativa en el grupo expuesto sugiere una alteración subclínica en la dinámica plaquetaria posiblemente inducida por el ambiente, una variación biológica temprana que podría estar vinculada a la exposición crónica. En cuanto a la IgE la dispersión observada en los niveles hallados apunta a una respuesta inmunológica heterogénea frente a la exposición crónica, que podría interpretarse como una respuesta de mecanismos inmunológicos asociadas con procesos alérgicos e inflamatorios (Vennera y Picado, 2012; Abbas y Goldin, 2025).

Al contrastar la baja en el recuento plaquetario con la variabilidad de la IgE, se infiere que el mecanismo predominante del ambiente de estudio es de carácter proinflamatorio y oxidativo, evidenciado por la inestabilidad genómica (MN) y la respuesta hematológica, más que un proceso alérgico clásico mediado exclusivamente por IgE. Esta conclusión se fortalece al observar que las alteraciones citogenéticas preceden a las manifestaciones clínicas, reafirmando el valor de los MN en mucosa bucal como un biomarcador de respuesta temprana (Cuenca y Ramírez, 2004; Sauer *et al.*, 2018).

La ausencia de monitoreo simultáneo en aire exterior constituye una limitación del estudio, al igual que la falta de correlación entre la distancia a los centros de acopio y los biomarcadores evaluados ($p > 0,05$; $r = -0,2124$), hallazgo coincidente con lo observado por Lerda *et al.* (2001) en Marcos Juárez. Esta falta de gradiente lineal sugiere que, dentro del radio de los 1000 metros, otros factores (como la dinámica de vientos o las características edilicias) podrían ser determinantes en la dispersión del contaminante. Estos resultados sugieren que futuras investigaciones deberían incorporar modelos de dispersión atmosférica y análisis de ventilación habitacional para comprender cómo la infraestructura urbana modula la entrada de contaminantes al hogar.

Si bien la falta de monitoreo simultáneo en exteriores representa una limitación metodológica, los hallazgos proporcionan evidencia científica robusta sobre el impacto sanitario del acopio de granos dentro del tejido habitacional. Este estudio ratifica la importancia del biomonitoreo no invasivo para la identificación de riesgos emergentes en poblaciones expuestas y constituye un insumo esencial para el diseño de estrategias de mitigación en salud pública.

Los resultados obtenidos permiten establecer una asociación entre la degradación de la calidad del aire intradomiciliario, caracterizada por niveles de $PM_{2.5}$ que superan los estándares internacionales, y las alteraciones subclínicas en los biomarcadores analizados. La coexistencia de elevadas concentraciones de $PM_{2.5}$ con un incremento en la frecuencia de MN y una respuesta inmunológica heterogénea (IgE) sugiere que las partículas finas actúan como el vector facilitador de procesos proinflamatorios y genotóxicos en la población residente. En este contexto, futuras investigaciones deberían incorporar la caracterización físico-química del material particulado para identificar los componentes responsables de los efectos biológicos observados. La evidencia reunida en este estudio confirma que el entorno habitacional próximo a las plantas de acopio de cereales representa un factor de riesgo para la inestabilidad genómica y la salud respiratoria a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

Aiassa D.E., Mañas F.J., Gentile N.E., Bosch B., Salinero M.C., Gorla N.B.M. (2019) Evaluation of genetic damage in pesticides applicators from the province of Córdoba, Argentina. Environ. Sci. Pollut. Res. 26: 20981–20988. https://doi.org/10.1007/s11356-019-05344-2.

Abbas M., Goldin J. (2025) Type I Hypersensitivity Reaction. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561

Amador A.C, Barceló L.E. (2011) Riesgos y prevención de patologías laborales en las plantas de acopio de granos. Rev. Maestría Salud Pública 9(17): 1–18. ISSN: 1667-3700.

Amarillo A.C., Tavera Busso I., Carreras H. (2014) Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in urban environments: health risk assessment by age groups. Environ. Pollut. 195: 157–162.

Amarillo A. (2015) Contaminantes atmosféricos particulados en el área urbana de la ciudad de Córdoba: Impacto en la salud de la población. Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Asmus C., Alonzo H., Palacios M., Silva A., Freitas- Filhote M., Buosi D. (2008) Assessment of human health risk from organochlorine pesticide residues in Cidade dos Meninos, Duque de Caxias, Río de Janeiro, Brazil. Cad. Saúde Pública 24(4):755–766. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000400005.

Bolognesi C. (2023) The biology of buccal cells and the buccal micronucleus (MN) cytome assay. Span. J. Environ. Mutagen. Genomics. 27(1), 191. https://ojs.diffundit.com/index.php/sema/article/view/1416

Boonupara T., Udomkun P., Khan E., Kajitvichyanukul P. (2023) Airborne pesticides from agricultural practices: A critical review of pathways, influencing factors, and human health implications. Toxics, 11(10), 858. https://doi.org/10.3390/toxics11100858

Carreño G. (2021) Interfases urbano-rurales, conflictos ambientales y gobernanza del riesgo. Estudio de caso de una localidad en la región del noroeste de la provincia de Buenos Aires. Papeles del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales de la Universidad Nacional del Litoral. 12(23): 158–171. https://doi.org/10.14409/p.v12i23.10791.

Cervantes-Valencia M.E., López-Valdez N., Rojas-Lemus M., González-Villalva A., Morales-Ricardes G., Bizarro-Nevares P., Ustarroz-Cano M., Salgado-Hernández J.A., Mendoza-Martínez S., Lamas-Orozco L.M., Fortoul T.I. (2024) Antioxidantes naturales y su efecto contra el estrés oxidante provocado por la contaminación por material particulado. Rev. Fac. Med. UNAM. 67(4): 7–20. http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2024.67.4.02

Chen C., Zhao B. (2011) Review of relationship between indoor and outdoor particles: I/O ratio, infiltration factor and penetration factor. Atmos. Environ. 45(2): 275–288. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.09.048

Colichón Carranza R.D., Torres del Aguila A., Lozano Carranza C.M., Lozano Chung A. (2023) Impacts of Particulate Matter ($PM_{2.5}$) on the atmospheric quality of the District of Morales - Province of San Martin – 2022. SAP Biomed. Chem. Eng. Innov. 2, 67. https://doi.org/10.56294/evk202367

Colman Lerner J., Müller A., Aguilar M., Matamoros N. (2013) Contaminación del aire por compuestos orgánicos volátiles y material particulado en La Plata y Ensenada. II Jornadas de Investigación y Transferencia de la Facultad de Ingeniería. Facultad de Ingeniería. 587–592.

Cuenca P., Ramírez V. (2004) Aberraciones cromosómicas en trabajadoras expuestas ocupacionalmente a plaguicidas. Rev. Biol. Trop. 52: 219–224.

Diler S.B., Ergene S. (2010) Nuclear anomalies in the buccal cells of calcite factory workers. Genet. Mol. Biol. 33(2): 374–8.

Dominski F.H., Lorenzetti Branco J.H., Buonanno G., Stabile L., Gameiro da Silva M., Andrade A. (2021) Effects of air pollution on health: A mapping review of systematic reviews and meta-analyses. Environ. Res. 201, 111487. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111487.

Ferré D.M., Quero M., Hynes V., Saldeña E., Lentini V., Tornello M., Carracedo R., Gorla N.B. (2018) Ensayo de micronúcleos de citoma bucal en trabajadores de fincas frutícolas que han aplicado plaguicidas alrededor de quince años. Rev. Int. Contam. Ambient. 34(1): 23-33.

GraphPad Software (2009) GraphPad Prism (versión 5.02) [Software]. https://www.graphpad.com

Haberkon N.B.R., Aparicio V.C., De Gerónimo E., Mendez M.J. (2024) Multiresidues of pesticides in the particulate matter (PM10) emitted by rural soils of the semiarid pampas, Argentina. A potential source of air pollution. Environmental Pollution, 360, 124617. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124617

Hoffbrand A.V., Steensma D.P. (2019). Hoffbrand's Essential Haematology (8th Ed.). Wiley-Blackwell, New Jersey, Estados Unidos.

Ji W., Zhao B. (2015) Contribution of outdoor-originating particles, indoor-emitted particles and indoor secondary organic aerosol (SOA) to residential indoor $PM_{2.5}$ concentration: A model-based estimation. Build. Environ. 90, 196–205. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2015.04.006

Kastury F., Smith E., Juhasz A.L. (2017) A critical review of approaches and limitations of inhalation bioavailability and bioaccessibility of metal(loid)s from ambient particulate matter or dust. Sci. Total Environ. 574: 1054–1074.

Lazzaro P.C. (2010) Medición del nivel de polvo respirable a los que se ven expuestos los operarios de plantas de acopio durante el proceso de carga camión. Trabajo Final. Especialización en Higiene y Seguridad en el Trabajo Agrario. Escuela para Graduados Alberto Soriano. Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Lerda D., Bardaji M., Re V., Demarchi V., Villa O. (2001) Contaminación del aire por silos, su incidencia sobre la salud, una problemática regional. Arch. Alerg. Inmunol. Clín. 32(2): 52–56.

Lim E.Y., Kim G.D. (2024) Particulate Matter-Induced emerging health effects associated with oxidative stress and inflammation. Antioxidants 13, 1256. https://doi.org/10.3390/antiox13101256.

López M., Ceppi S., Palancar G., Olcese L. (2011). Elemental concentration and source identification of PM_{10} and $PM_{2.5}$ by SR-XRF in Córdoba City, Argentina. Atmos. Environ. 45(31): 5450–5457.

Mañas F., Agost L., Salinero M.C., Méndez A., Aiassa D. (2021) Cytogenetic markers and their spatial distribution in a population living in proximity to areas sprayed with pesticides. Environ. Toxicol. Pharmacol. 88, 103736. https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103736

Miranda R., Andrade M., Fornaro A. (2012) Urban air pollution: a representative survey of $PM_{2.5}$ mass concentrations in six Brazilian cities. Air Qual. Atmos. Health 5(1): 63–77. https://doi.org/10.1007/s11869-010-0124-1

Molinas J., Corbari M., Ardusso L., Crisci C. (2006) Impacto económico del asma y la rinitis alérgica por cáscara de soja. Invenio. Revista de Investigación Académica. Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. ISSN 0329 – 3475 (109).

Montanaro L. (2003) Módulo: Riesgos derivados del trabajo en silos. Colección de Módulos: La salud y el trabajo. Fundación para la Promoción de la Seguridad y Salud en el Trabajo. Argentina.

Murphy K., Weaver C. (2016) Janeway's Immunobiology (9th Ed.). Garland Science. New York, Estados Unidos.

OMS (2021) Directrices mundiales de la OMS sobre la calidad del aire: partículas en suspensión ($MP_{2,5}$ y MP_{10}), ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y monóxido de carbono. Resumen Ejecutivo. Ginebra. Organización Mundial de la Salud 2021. ISBN 978-92-4-003546-1 (versión electrónica).

Preston R.J., Hoffmann G.R. (2008) Genetic toxicology. In: Klaassen C.D. (Ed), Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (7th Ed.). McGraw Hill, Nueva York, Estados Unidos. pp. 381-413.

QGIS (2023). Spatial Analysis (Interpolation). QGIS User Guide. https://docs.qgis.org/3.28/en/docs/gentle_gis_introduction/spatial_analysis_interpolation.html

Quezada-Maldonado E.M., Sanchez-Perez Y., Chirino Y.I., Garcia-Cuellar C.M. (2021) Airborne particulate matter induces oxidative damage, DNA adduct formation and alterations in DNA repair pathways. Environ. Pollut. 287, 117313.

Rojano R., Angulo L., Restrepo G. (2013) Niveles de partículas suspendidas totales (PST), PM_{10} y $PM_{2.5}$ y su relación en lugares públicos de la ciudad Riohacha, caribe colombiano. Inf. Tecnol. 24(2): 37––46. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642013000200006

Rodríguez T., Borrego I., Pérez L., Castillo C. (2005) Determinación de inmunoglobulinas en obreros manipuladores de plaguicidas. Rev. Cubana Salud Trab. 6(1): 48–56.

Rumchev K., Gilbey S., Mead-Hunter R., Selvey L., Netto K., Mullins B. (2019) Agricultural dust exposures and health and safety practices among Western Australian wheatbelt farmers during harvest. Int. J. Environ. Res. Public Health. 16(24), 5009. https://doi.org/10.3390/ijerph16245009

Salama Y., Chennaoui M. (2024) A critical review of biomarkers in toxicology and risk assessment of environmental pollutants. Ann. Environ. Sci. Toxicol. 8(1): 006––018. https://dx.doi.org/10.17352/aest.000075

Sauer J.M., Porter A.C. (2018) Biomarker programs, Predictive Safety Testing Consortium. Preclinical biomarker qualification. Exp. Biol. Med. 243(3): 222–227. https://doi.org/10.1177/1535370217743949

Sillanpää A., Salonen R., Pennanen A. (2000) A chemical and toxicological comparison of urban air PM_{10} collected during winter and spring in Finland. J. Inhal. Toxicol. 12: 95–103.

Spankie S., Cherrie J.W. (2012) Exposure to grain dust in Great Britain. Annals of occupational hygiene, 56(1): 25-36. https://doi.org/10.1093/annhyg/mer084

Tavera Busso I., Tames F., Avelino Silva J., Ramos DS., Homemb V., Ratola M., Carreras H. (2018) Biomonitoring levels and trends of PAHs and synthetic musks associated with land use in urban environments. Sci. Total Environ. 618: 93–100.

Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. (1992) Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. Mutat. Res. 271(1): 69–77.

Torres Bugarín O., Santiago Martínez R., González Barajas A.J., Ríos Esquivel P.E., Ramos Ibarra M.L., Arellano García M.E. (2024). Micronuclei and nuclear abnormalities in oral epithelial cells: effective and simple tool in early detection of individuals highly susceptible to genomic instability. Rev. Bio Ciencias 11, e1650. https://doi.org/10.15741/revbio.11.e1650

Varea, M.C., Masoero, C.I., Mañas, F.J., Aiassa, D. (2025). Evaluación del riesgo sanitario por la presencia de arsénico en agua destinada al consumo humano en las localidades de Sampacho, Las Vertientes y Rio Cuarto, provincia de Córdoba, Argentina. Ab Intus FAV-UNRC. 16(8): 1-11.

Vennera M.C., Picado C. (2012) Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. Inmunología 31(4): 119–126.

Wang G., Lu Y., Wang T., Zhang X., Han J., Luo W. (2009) Factors influencing the spatial distribution of organochlorine pesticides in soils surrounding chemical industrial parks. J. Environ. Qual. 38: 180–187.

Wang H., Li X-B., Chu X.J., Cao N.W., Wu H., Huang R.G., Li B.Z., Ye D.Q. (2022) Ambient air pollutants increase the risk of immunoglobulin E-mediated allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 29(33): 49534–49552. https://doi.org/10.1007/s11356-022-20447-z

FUENTES DE FINANCIACIÓN

El presente estudio fue desarrollado mediante subsidios recibidos de la Secretaría de Ciencia y Técnica (SeCyT) de la Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC).

AGRADECIMIENTOS

A los participantes voluntarios del estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. V. Milanesio participó en la conceptualización, el diseño metodológico, el trabajo de campo (adquisición de datos experimentales), el análisis formal de datos, la interpretación de resultados y la redacción del primer borrador del manuscrito. M. C. Salinero contribuyó al diseño metodológico, el análisis de los datos, la interpretación de los resultados, la redacción del primer borrador del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito. M. F. Bonatto contribuyó al diseño metodológico, la validación de los resultados, la redacción del primer borrador del manuscrito y la revisión crítica del manuscrito. F. Mañas colaboró en el diseño metodológico, el análisis de los datos y la revisión del manuscrito final. D. E. Aiassa participó en la conceptualización, concibió y supervisó el proyecto, obtuvo el financiamiento, participó en la interpretación de los resultados, revisó críticamente el manuscrito y aprobó la versión final.

BAG | Journal of Basic & Applied Genetics

Vol XXXVII (1); 99-112; Jan-July 2026

Journal of the Argentine Society of Genetics

PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA, MECANISMOS MOLECULARES Y DESAFÍOS DESDE UNA PERSPECTIVA LATINOAMERICANA

PESTICIDES AND BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGICAL RELEVANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CHALLENGES FROM A LATIN AMERICAN PERSPECTIVE

Mardirosian M.[1,2], Enriquez L.[1,2], Lasagna M.[5], Miret N.[3,4], Randi A.[3,4], Núñez M.[1,2], Cocca C.[1,2]

[1] CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Farmacológicas (ININFA), Junín 956, Buenos Aires, 1113, Argentina.
[2] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Física, Laboratorio de Radioisótopos, Junin 956, Buenos Aires, 1113, Argentina.
[3] CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Buenos Aires, Argentina, Paraguay 2155, Buenos Aires, 1121, Argentina.
[4] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica Humana, Paraguay 2155, Buenos Aires, 1121, Argentina.
[5] Institut Pasteur de Montevideo, Laboratorio de Investigaciones en Leucemia Linfoide Crónica. Miembro de la Pasteur Network. Mataojo 2020, Montevideo, 11400, Uruguay.

Corresponding author:
Claudia Cocca
cmcocca@ffyb.uba.ar

ORCID 0009-0007-6496-8271

Cite this article as:

Mardirosian M., Enriquez L., Lasagna M., Miret N., Randi A., Núñez M., Cocca C. 2026. PESTICIDES AND BREAST CANCER: EPIDEMIOLOGICAL RELEVANCE, MOLECULAR MECHANISMS, AND CHALLENGES FROM A LATIN AMERICAN PERSPECTIVE. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXVII (1): 99-112.

Received: 06/05/2026

Accepted: 09/25/2026

General Editor:
Guillermo Giovambattista

DOI: 10.35407/bag.2026.37.01.08

ISSN online version: 1852-6233

Available online at
www.sag.org.ar/jbag

RESUMEN

En esta revisión analizamos la asociación entre plaguicidas y cáncer de mama, enfocándonos en la evidencia epidemiológica y los mecanismos moleculares implicados. El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con 2,4 millones de nuevos casos en 2024. Si bien factores genéticos y de estilo de vida contribuyen al riesgo, el incremento sostenido de su incidencia sugiere la contribución de otros factores como los ambientales. En América Latina, donde se proyecta un aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, países como Argentina y Uruguay presentan algunas de las tasas más elevadas de la región. Asimismo, el uso intensivo de agroquímicos en Argentina y Brasil subraya la importancia de evaluar el impacto de estos contaminantes. La literatura señala que la exposición a plaguicidas puede promover alteraciones epigenéticas persistentes, incluyendo cambios en la metilación del ADN y las histonas, capaces de afectar genes supresores tumorales. En conjunto, la evidencia indica que la exposición crónica a estos compuestos contribuye a la carcinogénesis mamaria y destaca la necesidad de incorporar estos hallazgos en estrategias de prevención y regulación ambiental, especialmente en zonas geográficas de intensiva aplicación de plaguicidas.

Palabras clave: plaguicidas, cáncer de mama, epigenética, Latinoamerica

ABSTRACT

In this review, we analyze the association between pesticides and breast cancer, focusing on epidemiological evidence and the underlying molecular mechanisms. Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide, with 2.4 million new cases reported in 2024. Although genetic and lifestyle factors contribute to disease risk, the sustained increase in incidence suggests the involvement of additional environmental determinants. In Latin America, where both breast cancer incidence and mortality are projected to rise, countries such as Argentina and Uruguay exhibit some of the highest mortality rates in the region. Moreover, the intensive use of agrochemicals in Argentina and Brazil highlights the importance of investigating the impact of pesticides. Exposure to pesticides may induce persistent epigenetic alterations, including changes in DNA methylation and histone modifications, which can affect tumor suppressor genes. Overall, the available evidence indicates that chronic exposure to these compounds contributes to breast carcinogenesis and underscores the need to incorporate these findings into cancer prevention strategies and environmental regulations, especially in geographical areas of intensive pesticide application.

Key words: pesticides, breast cancer, epigenetic, Latin America

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad por cáncer. Según las estimaciones de Global Cancer Observatory (Globocan), en 2024 a escala mundial se registraron aproximadamente 2.400.000 nuevos casos y más de 693.000 muertes, posicionándolo como el segundo cáncer en incidencia considerando ambos sexos, sólo detrás del pulmonar (Ervik et al 2026; Sung et al., 2026). Asimismo, las proyecciones epidemiológicas indican que tanto la incidencia como la mortalidad, atribuibles a esta patología, continuarán aumentando durante las próximas décadas, particularmente en países de ingresos bajos y medios, donde las limitaciones en el acceso a programas de detección temprana, diagnóstico oportuno y tratamientos eficaces representan un importante desafío sanitario (Kim et al., 2025).

La incidencia del cáncer de mama es mayor en países industrializados, donde factores asociados a la transición demográfica como el envejecimiento poblacional, la disminución de la fecundidad y el retraso de la maternidad (Anderson et al., 2014), y/o cambios en el estilo de vida tales como la obesidad (Anderson et al., 2026), la reducción de la lactancia materna, el trabajo nocturno (Fresneda Moreno et al., 2013; Wegrzyn et al., 2017) y la exposición a hormonas exógenas (Støer et al., 2024), contribuyen significativamente al riesgo de enfermedad. Sin embargo, estos factores tradicionales desde el punto de vista epidemiológico explican sólo parcialmente el incremento sostenido de la incidencia observado durante las últimas décadas, lo que ha impulsado la búsqueda de determinantes ambientales adicionales involucrados en la carcinogénesis mamaria (Liu et al., 2023).

Particularmente en América Latina, las neoplasias malignas en conjunto constituyen una de las principales causas de morbimortalidad y representan un creciente problema de salud pública. Las estimaciones epidemiológicas del Globocan 2024 (Cancer Tomorrow) proyectan que para 2050 la incidencia de cáncer en esta región aumentará estimativamente 70% en mujeres y 93% en hombres, mientras que la mortalidad se incrementará un 88% y un 105%, respectivamente (IARC, 2026). Estas cifras reflejan la magnitud del desafío que enfrenta la región, caracterizada por importantes desigualdades en el acceso a servicios de salud, programas de prevención y estrategias de control del cáncer (Curado & De Souza, 2014).

Dentro de este contexto, el cáncer de mama en particular constituye la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en ALC (IARC, 2026). Un análisis de las tendencias de mortalidad por esta patología en la región entre 1997 y 2017 evidenció disparidades territoriales. En primer lugar, se encontró que Argentina, Uruguay y Venezuela presentaron las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más elevadas en el subcontinente. Por otra parte, las trayectorias temporales en cada país resultan heterogéneas. En este sentido, mientras que algunos países como Argentina, Chile y Uruguay mostraron tendencias descendientes, Guatemala, El Salvador y Nicaragua registraron alzas con los mayores incrementos anuales en la tasa de mortalidad. Asimismo, se proyecta que para 2030 la mortalidad continuará aumentando en la región, particularmente en Guatemala, Nicaragua, El Salvador, Ecuador y Venezuela (Torres-Román et al., 2023).

Paralelamente, el uso intensivo de agroquímicos en países como Argentina y Brasil, que figuran entre los de mayor aplicación a nivel mundial, subraya la importancia de profundizar la evaluación del impacto de estos contaminantes sobre la salud humana. La bibliografía disponible indica que la exposición a determinados plaguicidas puede inducir alteraciones moleculares (Sabarwal et al., 2018) y epigenéticas persistentes, alterando los niveles de metilación global del ADN, de genes específicos, o de todo el epigenoma y/o la expresión diferencial de microRNAs (Rohr et al., 2024). En este contexto, la creciente evidencia que vincula la exposición crónica a estos compuestos con procesos relevantes para la iniciación y progresión tumoral pone de manifiesto la necesidad de profundizar en la comprensión de su potencial contribución a la carcinogénesis mamaria (da Silva et al., 2023; Sala-Hamrick et al., 2024; Scandolara et al., 2022). Abordar esta problemática desde una perspectiva que integre los patrones de exposición, los mecanismos biológicos y las particularidades regionales resulta fundamental para avanzar hacia estrategias más eficaces de prevención, evaluación del riesgo y regulación ambiental. Desde esta perspectiva y en un contexto regional, la presente revisión analiza la evidencia disponible sobre la relación entre la exposición a plaguicidas y el cáncer de mama, con especial énfasis en los mecanismos moleculares y epigenéticos que podrían vincular estos contaminantes ambientales con el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

MARCO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos electrónica PubMed. Se organizó por secciones adoptando un enfoque exploratorio con el propósito de recopilar, organizar y sintetizar la evidencia disponible sobre la influencia de factores geográficos y ambientales en el cáncer de mama. Para el bloque introductorio y el de las características del cáncer de mama, la búsqueda combinó los términos: breast cancer AND (pesticides OR environmental contaminants); para la sección que relaciona riesgo de cáncer de mama con los cambios epigenéticos inducidos por la exposición a plaguicidas, la búsqueda

combinó los términos: (pesticides OR persistent organic compounds OR organophosphates OR glyphosate) AND breast cancer AND epigenetics mientras que para la sección de los estudios relacionados con la exposición a plaguicidas y cáncer de mama en la región latinoamericana, se combinaron: pesticides AND breast cancer AND epidemiology AND (latin america or Paraguay OR Chile OR Brazil OR Mexico OR Argentina OR Colombia OR Perú OR Venezuela OR Ecuador OR Uruguay). Las búsquedas se limitaron a publicaciones a partir de 2016 y las revisiones que duplicaban resultados fueron filtradas manualmente.

HETEROGENEIDAD BIOLÓGICA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama comprende un grupo altamente heterogéneo de enfermedades caracterizadas por perfiles clínicos, histopatológicos y moleculares diversos. Los avances en los estudios de expresión génica permitieron identificar distintos subtipos moleculares, entre los que se incluyen Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés). Este último se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona y por bajos niveles de HER2, presentando una mayor agresividad biológica, elevada capacidad metastásica y peor pronóstico clínico en comparación con otros subtipos (Arpino et al., 2013; Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001).

En los últimos años, los avances en tecnologías ómicas y plataformas de secuenciación masiva han transformado profundamente la comprensión de la biología tumoral. Actualmente se reconoce que la heterogeneidad intra- e intertumoral constituye uno de los principales mecanismos responsables de la progresión tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia de la enfermedad (Lüönd et al., 2021; Russnes et al., 2011).

Los estudios de secuenciación de nueva generación han revelado una notable variabilidad en la carga mutacional entre distintos tipos de tumores e incluso entre diferentes regiones de un mismo tumor, reflejando la complejidad de los procesos mutagénicos involucrados en la carcinogénesis (Dentro et al., 2021; Wang et al., 2021). Aunque las alteraciones genéticas que participan en la tumorigénesis son numerosas y diversas, muchas convergen sobre vías de señalización comunes relacionadas con proliferación celular, supervivencia, invasión y metástasis (Antoniotti et al., 2021). Las evaluaciones realizadas en cohortes latinoamericanas han confirmado además la existencia de perfiles mutacionales particulares y una importante heterogeneidad molecular entre pacientes con cáncer de mama de la región (Garibaldi-Ríos et al., 2025).

Asimismo, las células metastásicas suelen presentar alteraciones genéticas adicionales respecto del tumor primario, reflejando procesos continuos de evolución clonal y selección de subpoblaciones celulares durante la progresión de la enfermedad (Cha et al., 2021; Griguolo et al., 2023).

De manera complementaria, el modelo de células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) propone que una pequeña subpoblación celular neoplásica adquiere mayor capacidad de autorrenovación y diferenciación y sería la responsable del mantenimiento tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia. Las CSC no serían un tipo de células específicas dentro del tumor, sino que representarían una población en un estado celular transitorio y dinámico de mímesis de distintas características y capacidades que impactan en la progresión tumoral (Saw et al., 2024). Actualmente se considera que los modelos de evolución clonal y CSC no son excluyentes entre sí sino complementarios, contribuyendo conjuntamente a la heterogeneidad observada en el cáncer de mama (Beumers et al., 2023; Mohamed et al., 2023; Zekri et al., 2022).

La evolución clonal del cáncer de mama está influida por una compleja interacción entre las células tumorales y su microambiente, en la que los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel fundamental al regular la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN. Entre los principales mecanismos involucrados se encuentran las modificaciones de histonas, los ARN largos no codificantes (lncRNAs) y la organización tridimensional de la cromatina. La alteración de estos mecanismos puede generar paisajes epigenéticos aberrantes que contribuyen a la iniciación, progresión metastásica y resistencia terapéutica del cáncer de mama. Además, existe una estrecha relación entre la regulación epigenética, el metabolismo celular y las señales ambientales. Actualmente, estas vulnerabilidades epigenéticas representan también potenciales blancos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (X. Liu et al., 2025).

La evidencia reciente sugiere que las alteraciones en la metilación del ADN no solo constituyen una característica molecular asociada al cáncer de mama, sino que pueden desempeñar un papel funcional en el mantenimiento de determinados subtipos tumorales. En particular, los cánceres de mama RE positivos se caracterizan por presentar bajos niveles de metilación en regiones reguladoras asociadas al RE. Se ha demostrado que dicho estado de hipometilación es necesario para sostener la proliferación de las células tumorales, ya que la inducción experimental de una metilación global del ADN produjo una marcada inhibición del crecimiento de las células RE positivas, sin generar efectos comparables en células RE negativas. Estos hallazgos sugieren que la dependencia de un determinado paisaje epigenético podría constituir una vulnerabilidad específica de los tumores de mama dependientes de la señalización estrogénica y

podrían tener implicancias en la respuesta a la terapia antiestrogénica (Hosseinpour et al., 2024).

La adquisición de alteraciones genéticas durante la presión terapéutica puede activar vías oncogénicas alternativas y favorecer la resistencia al tratamiento en el cáncer de mama RE positivo. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran las mutaciones en ESR1, que provocan una activación constitutiva del receptor de estrógenos, así como mutaciones o amplificaciones en genes como *FOXA1* y *CCND* (Garcia-Martinez et al., 2026).

En diferentes tipos de cáncer, el proceso tumorigénico se ha asociado con la expresión del elemento nuclear intercalado largo-1 (LINE-1), el cual se silencia por metilación del ADN en la región 5′ UTR en casi todas las células somáticas, mientras que LINE-1 se reactiva durante el inicio y/o la progresión del cáncer. LINE-1 codifica para dos proteínas: ORF1p, con actividad de unión a ácidos nucleicos, y ORF2p, una endonucleasa y transcriptasa inversa, las cuales también presentan una expresión aberrante en muchos cánceres epiteliales, incluído el cáncer de mama. Estas proteínas tienen la capacidad de generar inserciones en el genoma interrumpiendo genes, generando roturas en el ADN y/o alterando el empalme y la frecuencia de recombinación, lo que contribuye a la inestabilidad genómica (Miret et al., 2023).

Paralelamente, el interés científico se ha expandido hacia el estudio del microambiente tumoral y de los tejidos mamarios histológicamente normales adyacentes al tumor. Existen evidencias que indican que estos tejidos peritumorales pueden presentar alteraciones moleculares, incluyendo inestabilidad genómica y cambios epigenéticos, particularmente modificaciones en los patrones de metilación del ADN, que podrían reflejar etapas tempranas de la carcinogénesis o estados de susceptibilidad al desarrollo tumoral (Koka et al., 2023; Zhu et al., 2024). Estos hallazgos han contribuido a replantear los límites tradicionales entre tejido normal y tejido tumoral, sugiriendo que la transformación neoplásica puede involucrar regiones más extensas de las inicialmente consideradas, que sería importante investigar (Gadaleta et al., 2022; Koka et al., 2026). Además, se ha propuesto que la remodelación del estroma y del microambiente inmunológico inducida por la neoplasia constituye un mecanismo relevante que favorece la progresión tumoral, la resistencia terapéutica y la recurrencia de la enfermedad (Hammer et al., 2026).

MECANISMOS EPIGENÉTICOS COMO NEXO ENTRE LOS PLAGUICIDAS Y EL CÁNCER DE MAMA

La evidencia actual indica que las alteraciones epigenéticas representan uno de los principales mecanismos mediante los cuales los factores ambientales pueden modular el riesgo de cáncer de mama. La metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de histonas y los ARN no codificantes participan activamente en la regulación de la expresión génica y en la determinación del fenotipo tumoral (Martinez-Useros et al., 2021; Sher et al., 2022).

La hipermetilación de genes supresores tumorales y la consecuente represión transcripcional constituyen eventos frecuentes durante la carcinogénesis mamaria. Asimismo, modificaciones epigenéticas específicas se han asociado con progresión tumoral, resistencia a terapias endocrinas y adquisición de características de células madre cancerosas, fenómenos estrechamente vinculados con la agresividad tumoral y la recurrencia de la enfermedad (Gómez-Miragaya et al., 2019; Györffy et al., 2016; Sher et al., 2022).

Estudios publicados en los últimos años sugieren que numerosos contaminantes ambientales, entre los que se distinguen algunos plaguicidas, pueden inducir cambios epigenéticos persistentes, estableciendo una conexión mecanística entre la exposición química y el desarrollo de cáncer (Goodman et al., 2021; Lumpp et al., 2026; Pierozan et al., 2022; Sherif et al., 2026). Los principales hallazgos reportados hasta el momento se resumen en la Tabla I.

Una variable importante al evaluar las consecuencias de la exposición a plaguicidas en relación con el cáncer de mama es la etapa del desarrollo mamario en la que ocurre dicha exposición. Existen ventanas críticas, como la vida fetal, la pubertad y el embarazo, durante las cuales la mama es más susceptible a la acción de compuestos con actividad disruptora endocrina, como es el caso de varios plaguicidas (Kay et al., 2022; H. Liu et al., 2023; Muñoz-de-Toro et al., 2006; Santaliz Casiano et al., 2022). Un disruptor endocrino es una sustancia o una mezcla que puede imitar o interferir con las funciones del sistema endocrino, provocando efectos adversos para la salud (OMS, 2026). En este sentido, Wu HC et al., (2020) estudiaron los cambios en la metilación del ADN en la sangre de las hijas de mediana edad de las participantes del Estudio de Salud y Desarrollo Infantil asociados a la exposición prenatal al plaguicida p,p'-diclorodifeniltricloroetano (DDT) y su relación al riesgo de cáncer de mama. El DDT y su metabolito p,p'-diclorodifenildicloroetileno (DDE) destacan por su elevada persistencia ambiental y su capacidad de bioacumulación en tejidos grasos y leche materna. Estos autores encontraron que frente a la exposición prenatal a DDT había regiones del ADN diferencialmente metiladas en tres genes implicados en el desarrollo puberal y en la susceptibilidad al cáncer de mama como son *CCDC85A*, *CYP1A1* y *ZFPM2* (Wu et al., 2020).

El glifosato es un herbicida muy utilizado en la actualidad que presenta actividad disruptora endocrina, caracterizada por inducir proliferación en líneas celu-

Tabla 1. Plaguicidas, cambios epigenéticos y cáncer de mama. Búsqueda bibliográfica de artículos que asocian los cambios epigenéticos inducidos por plaguicidas con el riesgo de cáncer de mama.

Plaguicida / compuesto	Estudio (autor, año, título, revista)	Tipo de estudio	Mecanismo epigenético	Hallazgo principal	Enlace
DDT (insecticida organoclorado, COP)	Wu et al., 2020. "DDT exposure during pregnancy and DNA methylation alterations in female offspring in the child health and development study " (Reproductive Toxicology)	Cohorte prospectiva humana (316 hijas, seguimiento a mediana edad)	Regiones diferencialmente metiladas (DMRs) en genes CCDC85A, CYP1A1 y ZFPM2, asociadas a exposición prenatal a DDT/DDE	La exposición prenatal a DDT se asocia con hipermetilación en genes vinculados a desarrollo puberal y susceptibilidad al cáncer de mama; en la misma cohorte, la alta exposición prenatal se asoció a 4 veces más riesgo de cáncer de mama adulto.	Ver artículo
Glifosato (herbicida)	Duforestel et al., 2019. "Glyphosate Primes Mammary Cells for Tumorigenesis by Reprogramming the Epigenome in a TET3-Dependent Manner" (Frontiers in Genetics)	*In vitro* (líneas celulares mamarias MCF-10A, MCF-7 y MDA-MB-231)	Reducción significativa de metilación global del ADN (5-metilcitosina) vía reprogramación epigenética dependiente de TET3	El glifosato induce un fenotipo celular pre-tumorigénico en células mamarias mediante alteración del epigenoma, sin inducir tumor directo en el modelo usado.	Ver artículo
Glifosato (herbicida)	Neves Rebello Alves et al., 2025. "Glyphosate-based herbicide as a potential risk factor for breast cancer" (Food and Chemical Toxicology)	Estudio *in vitro* (líneas celulares mamarias tumorigénicas MCF-7 y MDA-MB-231 y no tumorigénicas MCF-10A)	El glifosato altera la expresión de genes clave relacionados con cáncer de mama; el uso de fármacos moduladores epigenéticos logró revertir parcialmente algunos de estos cambios	El glifosato afecta tanto a células hormono-dependientes como hormono-independientes, alterando la expresión génica por mecanismos epigenéticos reversibles farmacológicamente.	Ver artículo
Clorpirifos (insecticida organofosforado)	Ventura et al., 2019. "Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms" (The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology)	*In vivo* (modelo de tumores mamarios inducidos por el carcinógeno químico NMU en ratas Sprague-Dawley)	Alteración de expresión de ARNm de HDAC1 en glándula mamaria; sin cambios detectados en metilación global del ADN	El clorpirifos aumenta la incidencia y reduce la latencia de los tumores mamarios, con reducción de expresión de receptores hormonales esteroides.	Ver artículo
Hexaclorobenceno y clorpirifos (organoclorado/ organofosforado)	Miret et al., 2020. "AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG" (Biochemical Pharmacology)	*In vitro* (células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 y células mamarias no tumorigénicas, NMuMG)	Reactivación del retrotransposón LINE-1 —normalmente silenciado por metilación del ADN en su 5'UTR— a través de la vía TGF-β1/Smad activada por ligandos de AhR como hexaclorobenceno y clorpirifos	La exposición a plaguicidas ligandos de AhR reactiva elementos genómicos silenciados epigenéticamente, un mecanismo vinculado a la tumorigénesis en células de cáncer de mama.	Ver artículo

lares derivadas de cáncer de mama humano y afectar la actividad RE alfa (REα). Actualmente existen evidencias de que la exposición prolongada al glifosato en células de mama no tumorigénicas MCF-10A induce un estado de hipometilación global del ADN, identificándose a los genes MTRNR2L2 y DUX4 como marcas epigenéticas de la regulación génica mediada por TET (Ten-Eleven Translocation), es decir, moduladas por una familia de proteínas que desempeñan un papel clave en la hipometilación génica. Esta hipometilación se mantuvo incluso durante semanas posteriores a la suspensión de la exposición al glifosato. Además, pudo observarse que estos cambios en el epigenoma inducidos por glifosato se asociaron a cambios tumorigénicos cuando, en las células MCF-10A, se sobreexpresó el microARN miR-182-5p (Duforestel et al., 2019). Recientemente, otro estudio *in vitro* realizado con líneas celulares mamarias tumorigénicas, MCF-7 y MDA-MB-231, y no tumorigénicas, MCF-10A, analizó el efecto que presenta el herbicida Roundup®, a base de glifosato, encontrando que el mismo presenta efectos no estrogénicos afectando la proliferación y la expresión de genes relacionados con el cáncer de mama como BRCA1 y BRCA2. Además, en este estudio utilizaron fármacos epigenéticos que son inhibidores de moléculas pequeñas capaces de disminuir la actividad de enzimas responsables de regular alteraciones epigenéticas anormales, como: 5-Aza-2′-deoxicitidina, 3-Deazaneplanocina A (inhibidor la actividad de enzimas ADN metiltransferasas, DNMT); 3-deazaplanocina-A (inhibidor de la histona-lisina

N-metiltransferasa, EZH2) y tricostatina A (antibiótico antifúngico que inhibe selectivamente las histonas deacetilasas, HDAC). Los autores encontraron que solas o combinadas entre sí estas epidrogas revierten la expresión de genes inducida por la exposición al herbicida a base de glifosato, indicando que los cambios epigenéticos tienen un papel importante en la expresión de genes relacionados con el cáncer de mama (Neves Rebello Alves et al., 2025).

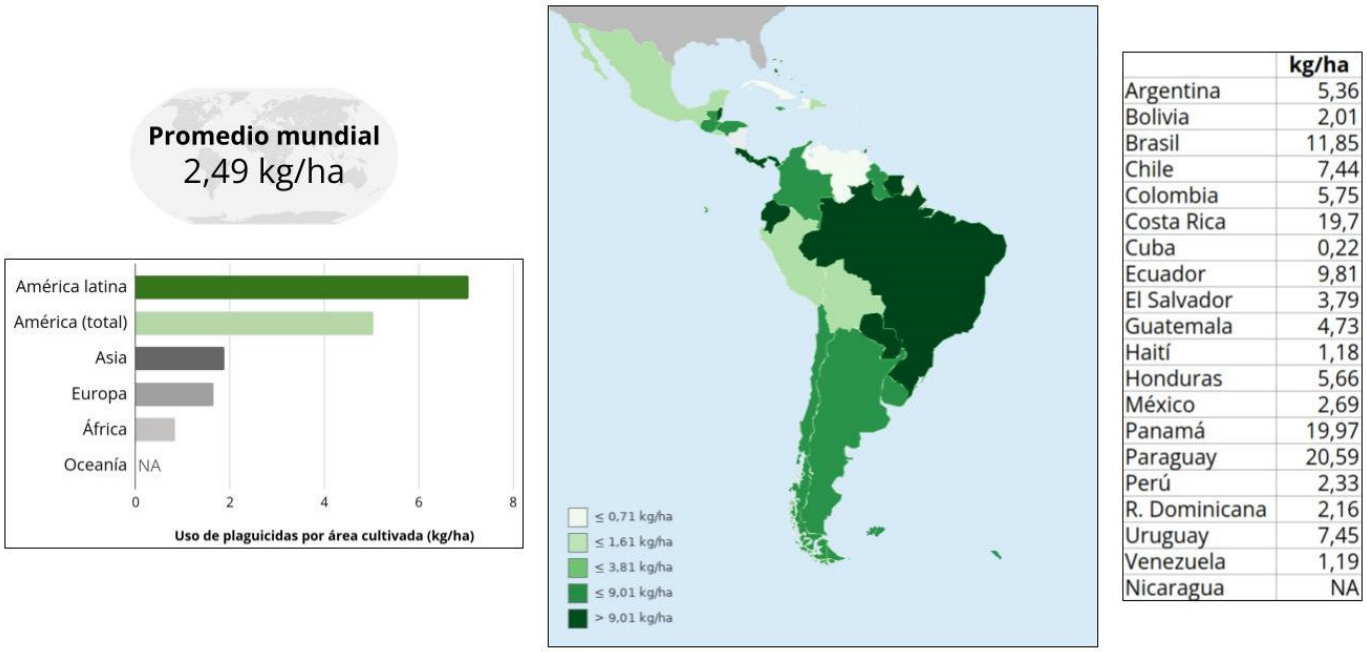
Aunque los efectos del insecticida clorpirifos (CPF) serán analizados en detalle en una sección posterior, consideramos relevante introducir en este apartado la evidencia disponible que vincula su exposición con alteraciones epigenéticas y su posible implicancia en el desarrollo del cáncer de mama. En un modelo experimental de carcinogénesis mamaria en ratas utilizando el carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea se demostró que la exposición a CPF en dosis ambientalmente relevantes incrementa la incidencia y reduce la latencia tumoral, disminuyendo a su vez la expresión del REα en dichos tumores mamarios. También encontramos que CPF indujo cambios epigenéticos en el tejido mamario normal de las ratas, como el aumento en la expresión de los niveles del transcripto de la enzima HDAC1, sin encontrar cambios significativos en la metilación de los promotores de genes implicados en el cáncer de mama: CDKN1B y de BRCA1 (Ventura et al., 2019). Por otro lado, utilizando como modelo de estudio la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 y la línea celular epitelial mamaria no tumoral NMuMG, Miret et al., (2020) encontraron que tanto CPF como hexaclobenceno, dos ligandos débiles del receptor de hidrocarburos arílicos (RHA), inducen en ambas líneas celulares un aumento en la expresión de ARNm de LINE-1, con reducción en la metilación de los primeros sitios en 5′ UTR pero sin cambios en los sitios más alejados. Estos autores también demostraron que clorpirifos y hexaclorobenceno aumentan la expresión y la localización nuclear de ORF1p en ambos modelos mamarios (Miret et al., 2020), contribuyendo a demostrar la relación existente entre las variaciones epigenéticas inducidas por estos plaguicidas y el cáncer de mama.

En conjunto, la evidencia reunida en esta sección permite establecer un vínculo mecanístico cada vez más sólido entre la exposición a plaguicidas y la generación de alteraciones epigenéticas capaces de afectar el riesgo de cáncer de mama. Los ejemplos discutidos, desde la exposición prenatal a DDT y su impacto en la metilación de genes asociados al desarrollo puberal, hasta los efectos del glifosato sobre la metilación global del ADN y la reactivación de elementos como LINE-1 inducida por clorpirifos y hexaclorobenceno, señalan la diversidad de mecanismos epigenéticos que pueden verse comprometidos según el compuesto, el momento de exposición y el modelo experimental utilizado para su evaluación. Los reportes publicados dan cuenta de la escasez relativa de estudios epidemiológicos que confirmen en humanos lo observado en los modelos experimentales. A esta situación, se suma la heterogeneidad metodológica entre trabajos y subraya la necesidad de profundizar en investigaciones futuras. Comprender estos mecanismos no solo contribuye a esclarecer la etiología ambiental del cáncer de mama, sino que también abre la puerta a la identificación de biomarcadores tempranos de exposición y riesgo.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA EN AMÉRICA LATINA: EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y CÁNCER DE MAMA

América Latina constituye un escenario particularmente relevante para el estudio de los efectos biológicos de los plaguicidas debido a la elevada utilización de agroquímicos en actividades agrícolas extensivas. En este contexto, Brasil y Argentina se encuentran entre los principales consumidores mundiales de plaguicidas para la agricultura. Los valores reportados en el informe de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), cuya última publicación corresponde al año 2026, señalan que en el año 2024 Brasil fue el mayor usuario de plaguicidas con 755 kilotoneladas (Figura 1). Dentro de América Latina, detrás de Brasil se encuentran Argentina con 163 kilotoneladas y Paraguay con 96 kilotoneladas de plaguicidas aplicados en las tierras destinadas al cultivo (FAO, 2026).

Diversos grupos de investigación latinoamericanos han evaluado biomarcadores de daño genético y alteraciones epigenéticas en poblaciones expuestas ocupacionalmente (Figura 2). Un ejemplo destacado lo constituye un estudio realizado en agricultores del sur de Brasil, cuyo objetivo fue determinar la asociación entre la exposición crónica a mezclas de plaguicidas, el daño en el ADN y las modificaciones epigenéticas. Los autores encontraron una asociación entre la inestabilidad genómica dada por el aumento al daño en el ADN y el acortamiento de los telómeros y la exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas encontrados en los campos productores de tabaco. Asimismo, pudieron demostrar un papel clave de los nutrientes presentes en la dieta, de algunos polimorfismos genéticos y de los factores ambientales en el aporte de diferente susceptibilidad a la respuesta individual al daño inducido por los xenobióticos (Kahl et al., 2018). Este tipo de investigaciones aporta evidencia relevante sobre los posibles mecanismos involucrados en los efectos a largo plazo de los agroquímicos y refuerza la necesidad de incorporar biomarcadores epigenéticos en los estudios de vigilancia epidemiológica y evaluación de riesgo ambiental.



	kg/ha
Argentina	5,36
Bolivia	2,01
Brasil	11,85
Chile	7,44
Colombia	5,75
Costa Rica	19,7
Cuba	0,22
Ecuador	9,81
El Salvador	3,79
Guatemala	4,73
Haití	1,18
Honduras	5,66
México	2,69
Panamá	19,97
Paraguay	20,59
Perú	2,33
R. Dominicana	2,16
Uruguay	7,45
Venezuela	1,19
Nicaragua	NA

Figura 1. Uso total de plaguicidas por área cultivada en América Latina. Se muestra el uso a nivel regional (kg/ha) liderando el consumo en relación con los otros continentes y el valor promedio a nivel mundial (*imagen adaptada de https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP/visualize y editada con la asistencia de Claude, Anthropic*).

Algunos estudios epidemiológicos han asociado la exposición a plaguicidas con un aumento del riesgo de cáncer de mama en poblaciones vulnerables (Franke et al., 2021). El glifosato, la atrazina y el 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) son plaguicidas que han sido identificados como disruptores endocrinos (Nicolella & de Assis, 2022), un mecanismo potencialmente relacionado con el desarrollo de cánceres hormonodependientes, como el cáncer de mama (Werder et al., 2020). También se ha sugerido un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres vinculadas a trabajadores agrícolas expuestos a diferentes tipos de plaguicidas. Sin embargo, la exposición femenina es a menudo subestimada, especialmente cuando se refiere a tareas realizadas dentro del ámbito doméstico, donde la exposición puede producirse por la manipulación de plaguicidas o por el contacto con ropa y/o equipos contaminados. Además, existe escasa información sobre los niveles de plaguicidas en muestras biológicas de estas mujeres y sobre la relación entre la exposición crónica y los efectos sobre la salud. En particular, un estudio de casos y controles realizado en Paraná, Brasil, demostró que mujeres rurales expuestas a plaguicidas durante tareas de limpieza de equipos y ropa contaminada presentaban una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama y de promover metástasis en ganglios linfáticos. Detectaron además glifosato, atrazina y/o 2,4-D en muestras de orina confirmando la exposición ambiental de estas poblaciones (Panis et al., 2024). Recientemente, otro estudio realizado en 349 mujeres rurales en la misma región de Brasil evaluó el impacto de la exposición crónica ocupacional y doméstica a plaguicidas sobre el perfil clínico-patológico del cáncer de mama. Las mujeres expuestas presentaron con mayor frecuencia el subtipo molecular Luminal B, mientras que en las no expuestas predominó Luminal A. Además, las pacientes expuestas mostraron mayor recurrencia de la enfermedad y quimiorresistencia, así como una mayor probabilidad de presentar metástasis a distancia e invasión ganglionar. En conjunto, los resultados sugieren que la exposición crónica a plaguicidas podría estar asociada con el desarrollo de formas más agresivas de cáncer de mama (Cazagranda et al., 2026).

Otro trabajo también realizado en el sur de Brasil con 1.007 casos y 1.007 controles identificó diversos factores asociados al riesgo de cáncer. En el caso del cáncer de mama, se observó asociación con los antecedentes familiares, el consumo de tabaco y el uso de terapia de reemplazo hormonal. La exposición a plaguicidas se asoció significativamente con el riesgo global de cáncer, aunque no específicamente con el de mama. Además, el análisis genético identificó mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en el 32% de las mujeres con cáncer de mama menores de 50 años. En particular, estos resultados destacan la importancia de considerar los factores ambientales, los antecedentes familiares y la predisposición genética en las estrategias de prevención y detección temprana del cáncer (Giacomazzi et al., 2023).

Otro trabajo reciente de la zona de Paraná en Brasil evaluó cómo impacta la exposición a plaguicidas en el perfil tumoral mamario de pacientes pre y postmenopáusicas. El estudio halló que las mujeres premenopáusicas expuestas presentaron en su mayoría tumores de menor grado histológico, pero un mayor número de estas pacientes presentaron émbolos angiolinfáticos que se asocian a la progresión maligna de la enfermedad. El grupo de mujeres postmenopáusicas expuestas presentaron tumores sin expresión de RE y mayor tamaño al momento de la evaluación. De esta forma, el estudio concluyó que la exposición crónica y la ventana en la que se exponen las mujeres pueden alterar el desarrollo de la enfermedad mamaria, así como el pronóstico de las poblaciones vulnerables (Basso Scandolara et al., 2026).

En un hospital de la ciudad de Petrópolis, un municipio situado cerca de Río de Janeiro, Brasil, se realizó un estudio en el que encontraron una asociación entre la mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres que informaron haber usado pesticidas durante un tiempo prolongado. Sin embargo, luego de ajustar los resultados por posibles factores de confusión no se logró encontrar una diferencia significativa. Los autores consideraron que la asociación hallada pudo estar subestimada debido a que por el alto uso de pesticidas en la región tanto los casos como los controles podrían haber estado expuestos como consecuencia de la amplia contaminación ambiental de fondo (de Rezende et al., 2023).

El uso de glifosato se ha expandido ampliamente en América del Sur, generando una creciente preocupación por su presencia en distintas matrices ambientales y por la exposición crónica de las poblaciones humanas. Diversos estudios han detectado glifosato y su principal metabolito, ácido aminometilfosfónico, en fuentes de agua destinadas al consumo humano y en ecosistemas acuáticos de regiones agrícolas. En Brasil se reportaron concentraciones elevadas de glifosato y de su metabolito en agua de consumo, particularmente en áreas de intensa actividad agropecuaria, mientras que en Colombia y Uruguay también se ha documentado la presencia de este herbicida en aguas superficiales, sedimentos y organismos acuáticos. En conjunto, estos hallazgos evidencian la amplia dispersión ambiental del glifosato en América del Sur y refuerzan la necesidad de fortalecer los sistemas de monitoreo y vigilancia de la exposición a plaguicidas en la región (Alza-Camacho et al., 2016; Lima et al., 2022; Panis et al., 2022; Rodríguez-Bolaña et al., 2023). En este contexto, un estudio epidemiológico de casos y controles realizado en la provincia de Santa Fe, Argentina, evaluó la asociación entre la exposición a glifosato y el riesgo de cáncer de mama. Aunque el herbicida fue detectado en el 86,1% de las muestras de orina analizadas, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones urinarias entre mujeres con cáncer de mama y controles sanas. Sin embargo, las mujeres que residían en proximidad a campos agrícolas presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama. Estos resultados sugieren que la cercanía a áreas de producción agrícola, y por ende la exposición ambiental a mezclas de agroquímicos más que al glifosato de manera aislada, podría constituir un factor de riesgo relevante para el desarrollo de esta enfermedad en la población argentina, destacando la necesidad de realizar estudios más amplios que permitan caracterizar el impacto de la exposición crónica a plaguicidas sobre la salud de las mujeres en la región (Doná et al., 2025).

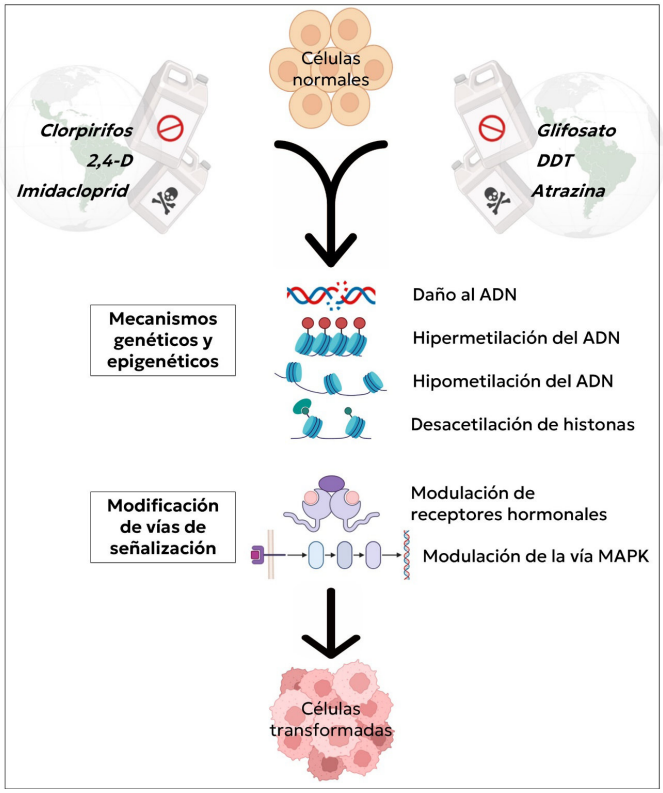


Figura 2. Plaguicidas y Cáncer de mama. Resumen de los contaminantes más utilizados en América Latina, y los mecanismos de acción descritos asociados con la transformación maligna. (*Representación esquemática elaborada por las autoras incorporando elementos gráficos seleccionados de BioRender*).

Un estudio que se llevó a cabo en el norte de México evaluó la asociación entre mezclas de plaguicidas organoclorados junto con otros compuestos hallados en trazas y distintos subtipos de cáncer de mama. Este trabajo incluyó la evaluación de 722 mujeres. Se observó que las mezclas que incluían hexaclorociclohexano (α y β) y estaño se asociaron positivamente con los subtipos HR+/HER2- (REα positivo; receptor de progesterona (RPg) positivo/Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo), HER2+ y triple negativo HR-/HER2-. En cambio, las mezclas principalmente constituidas por el metabolito del DDT, cis-nonaclor y molibdeno mostraron asociaciones negativas con los tres inmunofenotipos. Además, se identificaron interacciones

sinérgicas entre la mayoría de los plaguicidas organoclorados. Estos resultados destacan la complejidad de las exposiciones combinadas a contaminantes ambientales y su posible relación diferencial con los distintos subtipos de cáncer de mama (Mérida-Ortega et al., 2025)

CLORPIRIFOS: UN MODELO PARA EL ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE MAMA

El CPF es uno de los insecticidas más utilizados a nivel mundial para el control de plagas en la agricultura. Aunque su principal mecanismo de toxicidad es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), se ha demostrado que, sobre todo a dosis bajas, interfiere con el sistema endocrino a través de mecanismos moleculares independientes de dicha inhibición (Kalenik et al., 2026). Se evaluaron las acciones del insecticida organofosforado CPF, con un enfoque particular en su capacidad para actuar como un disruptor endocrino en la glándula mamaria y el cáncer de mama. Las evidencias acumuladas sobre los diferentes efectos adversos en la salud impactaron en la modificación de la normativa a nivel regional y global. De esta manera, la información fue recabada para la redacción de un informe técnico que fundamentó las bases para su prohibición en Argentina y sentó antecedentes para la discusión y toma de decisiones en la región latinoamericana (SENASA, 2021; Venturino et al, 2021).

Se conoce que ciertas alteraciones benignas de la glándula mamaria están vinculadas con un mayor riesgo de cáncer de mama (Sherman et al., 2024). La glándula mamaria es altamente sensible a los estímulos hormonales cíclicos, lo que la convierte en un modelo ideal para evaluar los efectos de los disruptores endocrinos (DE). Se llevaron adelante estudios en ratas Sprague-Dawley expuestas crónicamente a dosis ambientalmente relevantes de CPF, señalando alteraciones significativas que incluyeron un incremento en la red ductal, con un mayor número de ductos y estructuras alveolares. Asimismo, la exposición aumentó la incidencia de lesiones proliferativas benignas, como la hiperplasia ductal, especialmente la de tipo florido, y la adenosis mamaria. CPF incrementa el porcentaje de células positivas para el antígeno nuclear de proliferación celular, PCNA, en el epitelio ductal, confirmando un efecto mitogénico. Se registró una modulación de receptores esteroideos señalando que la exposición aumenta la expresión del RPg en el tejido mamario. Aunque CPF parece activar las vías estrogénicas, a menudo reduce los niveles séricos de estradiol y progesterona, lo que sugiere una interferencia en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Ventura et al., 2016). En ratas ovariectomizadas, el plaguicida es capaz de prevenir el incremento de los niveles séricos de la hormona luteinizante inducido por la cirugía, actuando de manera similar al estradiol (Ventura et al., 2016). El CPF no solo podría actuar a través de las señales mediadas por receptores, sino que también altera la regulación génica mediante mecanismos epigenéticos. Se ha demostrado que aumenta los niveles de ARNm de HDAC1 en el tejido mamario (Ventura et al., 2019). Dado que la HDAC1 puede ser reclutada al promotor del gen ESR1, su sobreexpresión inducida por CPF podría explicar la represión del REα y el aumento de la capacidad clonogénica observada en tumores más agresivos (Lasagna et al., 2026).

Por otro lado, se estudiaron otros procesos que asocian a la exposición a CPF con la evolución tumoral mamaria. Un estudio reciente evaluó la acción del plaguicida sobre la microbiota intestinal y las consecuencias sobre el crecimiento de los tumores de mama. Se demostró que la exposición crónica a CPF en ratones indujo una disbiosis microbiana que provocó un incremento en metabolitos microbianos en suero y tejidos tumorales que persiste aun después de la interrupción de la exposición. El estudio sugirió que CPF promueve el crecimiento tumoral mediante un mecanismo indirecto a través de la disbiosis y los metabolitos microbianos causando una reprogramación del metabolismo del tumor (Yuan et al., 2026).

In vitro, se demostró que CPF ejerce efectos diferenciales en las líneas celulares de cáncer de mama dependiendo de la dosis y de la dependencia hormonal de las células. En bajas concentraciones, CPF promueve la proliferación celular en la línea MCF-7 (dependiente de estrógenos) a través de la activación del REα (Ventura et al., 2012). El análisis de *docking* molecular indica que el CPF podría unirse al dominio de unión al ligando del REα (Lasagna et al., 2025, 2026). Paradójicamente, las concentraciones elevadas del plaguicida inhiben la proliferación celular, provocando un arresto del ciclo y la muerte celular. Este efecto está mediado por un desequilibrio redox, específicamente por la generación de especies reactivas del oxígeno como el peróxido de hidrógeno, que promueve la fosforilación de ERK1/2, conduciendo a la muerte celular (Ventura et al., 2015). No obstante, Moyano et al. encontraron que CPF en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231, induce la generación de ROS, la acumulación de acetilcolina por inhibición de la AChE y altera la vía Wnt/β-catenina, junto con la sobreexpresión de las variantes AChE-R y AChE-S (Moyano et al., 2020; Moyano, García, et al., 2021). En la línea celular MDA-MB-231, la exposición a CPF incrementó la expresión de factores promotores de la angiogénesis como HIF-1α, VEGF, NOS-2 y COX-2 involucrando al receptor de hidrocarburos arílicos (Buján et al., 2024; Zárate et al., 2020). Estos mecanismos contribuyen a dilucidar la acción de CPF en la carcinogénesis mamaria.

CPF activa múltiples cascadas de señalización asociadas con la progresión tumoral y la malignidad. El pesticida induce la fosforilación y translocación de la oncopro-

teína c-SRC a la membrana celular. Esto activa las vías AKT/GSK-3β y p38, las cuales regulan la supervivencia, el crecimiento y la remodelación del citoesqueleto necesaria para la migración. El CPF aumenta la expresión y fosforilación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) y de su efector IRS-1, potenciando las señales mitogénicas (Lasagna et al., 2022). A su vez, se ha reportado que CPF puede inducir la activación del receptor AhR a través de la vía PGE2/Wnt/β-catenina y la sobreexpresión de las proteínas de choque térmico, HSP90 y HSP70 (Moyano et al., 2021).

Asimismo, se vinculó la exposición a CPF con la adquisición de un fenotipo más indiferenciado, caracterizado por la pérdida de marcadores epiteliales y el aumento de marcadores mesenquimales y factores de transcripción como Slug. Esto resulta en un incremento de la capacidad de migración e invasión celular (Lasagna et al., 2020). También promueve la expansión de subpoblaciones celulares con características de células madre (fenotipo *stemness*), aumentando la capacidad de formar mamosferas y la expresión de marcadores como NANOG, OCT4 (POU5F1) y ALDH1A1 (Lasagna et al., 2022).

Finalmente, el plaguicida podría afectar la respuesta a la terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama dado que se demostró que induce un mecanismo que involucra la regulación HDAC1 y al complejo HDAC1-NCOR2 descripto como una vía de escape al tratamiento hormonal (Lasagna et al., 2026).

CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS FUTURAS Y RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La evidencia reunida a lo largo de esta revisión permite sostener que los mecanismos inducidos por los plaguicidas de uso intensivo en la agricultura de países de Latinoamérica constituyen un nexo plausible entre la exposición y el riesgo y la evolución de la carcinogénesis mamaria. Los ejemplos analizados ilustran que compuestos químicamente disímiles pueden converger sobre vías comunes, muchas de ellas relacionadas con la señalización estrogénica y con la adquisición de fenotipos de mayor agresividad tumoral. El caso de CPF resulta particularmente ilustrativo de esta convergencia: además de actuar como disruptor endocrino a través de la modulación directa del receptor de estrógeno alfa, promueve un fenotipo de transición epitelio-mesenquimática y de células madre tumorales, e interfiere con la respuesta a terapias antiestrogénicas mediante mecanismos epigenéticos, lo cual tiene implicancias clínicas directas sobre el pronóstico y el manejo terapéutico de la enfermedad.

A pesar de esta creciente solidez mecanística, persiste una brecha significativa entre la información obtenida a partir de estudios en modelos celulares y animales y la evidencia epidemiológica, particularmente en América Latina.

Como perspectivas a futuro, resulta prioritario avanzar en tres aspectos complementarios. En primer lugar, el desarrollo de estudios epidemiológicos longitudinales diseñados para capturar las ventanas críticas de susceptibilidad del desarrollo mamario que permitan correlacionar los niveles de exposición a plaguicidas con marcadores específicos y con el riesgo de cáncer de mama. En segundo lugar, la incorporación de enfoques que consideren la exposición a mezclas de agroquímicos que resultan más representativa de los escenarios reales de exposición ambiental y ocupacional. En tercer lugar, la validación de biomarcadores con potencial aplicación como herramientas de detección temprana, evaluación de riesgo y monitoreo de poblaciones ocupacionalmente expuestas, particularmente en contextos de recursos limitados.

La magnitud del uso de plaguicidas en la región, sumada a las proyecciones que anticipan un incremento sostenido de la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama en América Latina, plantea la urgencia de fortalecer los sistemas de vigilancia ambiental y epidemiológica, de mejorar propuestas de evaluación de la exposición y de promover estrategias de prevención primaria que conlleven a la reducción de la exposición ambiental.

REFERENCIAS

Alza-Camacho, W. R., García-Colmenares, J. M., & Chaparro-Acuña, S. P. (2016). Determinación voltamétrica de paraquat y glifosato en aguas superficiales. *Ciencia & Tecnología Agropecuaria*, *17*(3), 331–345. https://doi.org/10.21930/rcta.vol17_num3_art:510

Antoniotti, C., Korn, W. M., Marmorino, F., Rossini, D., Lonardi, S., Masi, G., Randon, G., Conca, V., Boccaccino, A., Tomasello, G., Passardi, A., Swensen, J., Ugolini, C., Oberley, M., Tamburini, E., Casagrande, M., Domenyuk, V., Fontanini, G., Giordano, M., … Cremolini, C. (2021). Tumour mutational burden, microsatellite instability, and actionable alterations in metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of TRIBE2 study. *European Journal of Cancer*, *155*, 73–84. https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2021.06.037

Arpino, G., Generali, D., Sapino, A., Lucia, D. M., Frassoldati, A., de Laurentis, M., Paolo, P., Mustacchi, G., Cazzaniga, M., De Placido, S., Conte, P., Cappelletti, M., Zanoni, V., Antonelli, A., Martinotti, M., Puglisi, F., Berruti, A., Bottini, A., & Dogliotti, L. (2013). Gene expression profiling in breast cancer: A clinical perspective. *Breast*, *22*(2), 109–120. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.01.016

Basso Scandolara, T., Coradi, C., Maria Bitencourt de Morais Valentim, J., Renata Fagundes, T., Stephanie Fiuza, B., Victor Pereira dos Santos, C., Cirino Rodrigues, G., Luiza Bedin, L., Kern, R., Neres, E., Rezende de Brito Carvalho, B., Rech, D., & Panis, C. (2026). Assessing the Role of Pesticide Exposure and Menopausal Status in Breast Cancer Prognosis Among Rural Women. *Journal of Agromedicine*, *31*(1), 68–75. https://doi.org/10.1080/1059924X.2025.2578009

Beumers, L., Vlachavas, E. I., Borgoni, S., Schwarzmüller, L., Penso-Dolfin, L., Michels, B. E., Sofyali, E., Burmester, S., Heiss, D., Wilhelm, H., Yarden, Y., Helm, D., Will, R., Goncalves, A., & Wiemann, S. (2023).

Clonal heterogeneity in ER+ breast cancer reveals the proteasome and PKC as potential therapeutic targets. *Npj Breast Cancer 2023 9:1*, *9*(1), 97-. https://doi.org/10.1038/s41523-023-00604-4

Buján, S., Pontillo, C., Miret, N., Leguizamón, M. A., Chiappini, F., Cocca, C., & Randi, A. (2024). Triple negative breast cancer cells exposed to aryl hydrocarbon receptor ligands hexachlorobenzene and chlorpyrifos activate endothelial cells. *Chemico-Biological Interactions*, *398*, 111096. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111096

Cazagranda, I. C., de Almeida, R. F., Smaniotto, L. L., de Andrade Berny, M. P., Coradi, C., Rech, D., Panis, C., & Silveira, G. F. (2026). Hidden risks associated with occupational pesticide exposure in women with breast cancer: High frequency of the Luminal B molecular subtype and occurrence of poor prognostic features. *PLOS One*, *21*(2), e0339471. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0339471

Cha, S., Lee, E., & Won, H. H. (2021). Comprehensive characterization of distinct genetic alterations in metastatic breast cancer across various metastatic sites. *Npj Breast Cancer 2021 7:1*, *7*(1), 93-. https://doi.org/10.1038/s41523-021-00303-y

Curado, M. P., & De Souza, D. L. B. (2014). Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Annals of Global Health*, *80*(5), 370–377. https://doi.org/10.1016/J.AOGH.2014.09.009

da Silva, R. G. S., Ferreira, M. O., Komori, I. M. S., Oliveira, H. R. M., Machado, M. G., Orrutea, J. F. G., Alves, F. M., dos Santos Jaques, H., da Silva, J. C., de Souza, J. A., Rech, D., & Panis, C. (2023). Brief research report pesticide occupational exposure leads to significant inflammatory changes in normal mammary breast tissue. *Frontiers in Public Health*, *11*. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1229422

de Rezende, L. M., da Silva Santos, S., & Monteiro, G. T. R. (2023). Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis, Brazil. *Environmental Science and Pollution Research*, *30*(19), 56534–56541. https://doi.org/10.1007/s11356-023-26420-8

Dentro, S. C., Leshchiner, I., Haase, K., Tarabichi, M., Wintersinger, J., Deshwar, A. G., Yu, K., Rubanova, Y., Macintyre, G., Demeulemeester, J., Vázquez-García, I., Kleinheinz, K., Livitz, D. G., Malikic, S., Donmez, N., Sengupta, S., Anur, P., Jolly, C., Cmero, M., … Van Loo, P. (2021). Characterizing genetic intra-tumor heterogeneity across 2,658 human cancer genomes. *Cell*, *184*(8), 2239-2254.e39. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.009

Doná, F., Lorenz, V., Stegmayer, G., Ricardo, T., D'Iorio, S., Ponzo, F., Repetti, M. R., Demonte, L. D., Milesi, M. M., & Varayoud, J. (2025). Residential proximity to agricultural fields, urinary glyphosate levels and breast cancer risk: a case-control study in Argentina. *Frontiers in Toxicology*, *7*, 1579952. https://doi.org/10.3389/FTOX.2025.1579952/TEXT

Duforestel, M., Nadaradjane, A., Bougras-Cartron, G., Briand, J., Olivier, C., Frenel, J.-S., Vallette, F. M., Lelièvre, S. A., & Cartron, P.-F. (2019). Glyphosate Primes Mammary Cells for Tumorigenesis by Reprogramming the Epigenome in a TET3-Dependent Manner. *Frontiers in Genetics*, *10*. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00885

Ervik, M., Laversanne, M., Lam, F., Colombet, M., Ferlay, J., Filho, A. M., & Bray, F. (2026). Global Cancer Observatory: Cancer Today (2024 estimates, version 1.0). *IARC*. https://gco.iarc.who.int/today

FAO. (2026). Pesticides use and trade – 1990–2024. *FAOSTAT Analytical Briefs*, (131). https://doi.org/10.4060/ce0954en

Franke, A. A., Li, X., Shvetsov, Y. B., & Lai, J. F. (2021). Pilot study on the urinary excretion of the glyphosate metabolite aminomethylphosphonic acid and breast cancer risk: The Multiethnic Cohort study. *Environmental Pollution (Barking, Essex : 1987)*, *277*. https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.116848

Gadaleta, E., Thorn, G. J., Ross-Adams, H., Jones, L. J., & Chelala, C. (2022). Field cancerization in breast cancer. *The Journal of Pathology*, *257*(4), 561–574. https://doi.org/10.1002/path.5902

Garcia-Martinez, L., Zha, M., Borges, R. L., Liu, T., González-Blanco, G., Martinez Alonso, A., Stransky, S., Sidoli, S., Zhu, H., Wang, Z., & Morey, L. (2026). Chromatin architecture reprogramming reveals novel epigenetic dependencies in breast cancer. *Genes & Development*, *40*(7–8), 429–443. https://doi.org/10.1101/gad.352982.125

Garibaldi-Ríos, A. F., Figuera, L. E., Zúñiga-González, G. M., Gómez-Meda, B. C., Puebla-Pérez, A. M., Rivera-Cameras, A., Magaña-Torres, M. T., García-Ortíz, J. E., Dávalos-Rodríguez, I. P., Rosales-Reynoso, M. A., García-Verdín, P. M., Carrillo-Dávila, I. A., Torres-Mendoza, B. M., Ávalos-Navarro, G., & Gallegos-Arreola, M. P. (2025). Genomic Landscape of Breast Cancer: Study Across Diverse Ethnic Groups. *Diseases*, *13*(3), 86. https://doi.org/10.3390/DISEASES13030086/S1

Giacomazzi, J., Ziegelmann, P. K., da Costa, S., Bittar, C. M., Obst, F. M., Rosset, C., Macedo, G. S., Bock, H., Canal, T., Paese, M. I., Benvenuti, J. L., Buj, M. C., Ashton-Prolla, P., Goldim, J. R., & Pozza, R. (2023). Cancer Risk Factors in Southern Brazil: Report of a Comprehensive, Matched Case-Control Study. *JCO Global Oncology*, (9). https://doi.org/10.1200/GO.23.00006

Gómez-Miragaya, J., Morán, S., Calleja-Cervantes, M. E., Collado-Sole, A., Paré, L., Gómez, A., Serra, V., Dobrolecki, L. E., Lewis, M. T., Diaz-Lagares, A., Eroles, P., Prat, A., Esteller, M., & González-Suárez, E. (2019). The Altered Transcriptome and DNA Methylation Profiles of Docetaxel Resistance in Breast Cancer PDX Models. *Molecular Cancer Research : MCR*, *17*(10), 2063–2076. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0040

Goodman, S., Chappell, G., Guyton, K. Z., Pogribny, I. P., & Rusyn, I. (2021). Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: An update of a systematic literature review. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, *789*, 108408. https://doi.org/10.1016/J.MRREV.2021.108408

Griguolo, G., Dieci, M. V., Fineberg, S., Pinato, C., Bottosso, M., Bauchet, L., Miglietta, F., Jacob, J., Zarrilli, G., Rigau, V., Guarascio, M. C., Zanconato, F., Schiavi, F., Fassan, M., Jacot, W., Piccolo, S., Darlix, A., & Guarneri, V. (2023). Gene expression profiling of paired primary breast cancers and brain metastases to identify brain metastases-specific biological changes. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(16_suppl), 1032–1032. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_SUPPL.1032

Györffy, B., Bottai, G., Fleischer, T., Munkácsy, G., Budczies, J., Paladini, L., Børresen-Dale, A. L., Kristensen, V. N., & Santarpia, L. (2016). Aberrant DNA methylation impacts gene expression and prognosis in breast cancer subtypes. *International Journal of Cancer*, *138(1)*, *87–97. https://doi.org/10.1002/IJC.29684;JOURNAL:JOURNAL:10970215;WGROUP:STRING:PUBLICATION*

Hammer, J., Malvaux, M., van Drooghenbroeck, L., Van Marcke, C., Duhoux, F. P., & Berliere, M. (2026). Can DNA Methylation in Peritumoral and Contralateral Breast Tissue Predict Recurrence or Second Breast Cancers? *Current Issues in Molecular Biology 2026, Vol. 48, Page 466*, *48*(5), 466. https://doi.org/10.3390/CIMB48050466

Hosseinpour, M., Xi, X., Liu, L., Malaver-Ortega, L., Perlaza-Jimenez, L., Joo, J. E., York, H. M., Beesley, J., Caldon, C. E., Dugué, P.-A., Dowty, J. G., Arumugam, S., Southey, M. C., & Rosenbluh, J. (2024). SAM-DNMT3A, a strategy for induction of genome-wide DNA methylation, identifies DNA methylation as a vulnerability in ER-positive breast cancers. *Nature Communications*, *15*(1), 10449. https://doi.org/10.1038/s41467-024-54824-8

IARC. (2026). *Cancer Tomorrow (GLOBOCAN 2024, versión 08.07.2026)*. https://gco.iarc.who.int/

Kahl, V. F. S., Dhillon, V., Fenech, M., De Souza, M. R., Da Silva, F. N., Marroni, N. A. P., Nunes, E. A., Cerchiaro, G., Pedron, T., Batista, B. L., Cappetta, M., Mártinez-López, W., Simon, D., & Da Silva, J. (2018). Occupational Exposure to Pesticides in Tobacco Fields: The Integrated Evaluation of Nutritional Intake and Susceptibility on Genomic and Epigenetic Instability. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*(1), 7017423. https://doi.org/10.1155/2018/7017423

Kalenik, S., Zaczek, A., & Rodacka, A. (2026). Chlorpyrifos and Chlorpyrifos-Oxon: A Widening Spectrum of Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences 2026, Vol. 27, Page 3909*, *27*(9), 3909. https://doi.org/10.3390/IJMS27093909

Kay, J. E., Cardona, B., Rudel, R. A., Vandenberg, L. N., Soto, A. M., Christiansen, S., Birnbaum, L. S., & Fenton, S. E. (2022). Chemical Effects on Breast Development, Function, and Cancer Risk: Existing Knowledge and New Opportunities. *Current Environmental Health Reports 2022 9:4*, *9*(4), 535–562. https://doi.org/10.1007/S40572-022-00376-2

Koka, H., Bodelon, C., Horvath, S., Lee, P. M. Y., Wang, D., Song, L., Zhang, T., Hurson, A. N., Guida, J. L., Zhu, B., Bailey-Whyte, M., Wang, F., Wu, C., Tsang, K. H., Tsoi, Y. K., Chan, W. C., Law, S. H., Hung, R. K. W., Tse, G. M., … Yang, X. R. (2023). DNA methylation age in paired tumor and adjacent normal breast tissue in Chinese women with breast cancer. *Clinical Epigenetics*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/S13148-023-01465-1

Koka, H., Lee, P. M. Y., Zhu, B., Wang, F., Tapinos, A., Abubakar, M., Wang, D., Wang, X., Hua, X., Highfill, C. A., Feng, L., Zhang, T., Wu, C., Tsang, K. H., Tsoi, Y.-K., Chan, W. C., Law, S. H., Hung, R. K. W., Tse, G. M., … Yang, X. R. (2026). Methylation profiling of normal tissue adjacent to breast tumors reveals two distinct groups with divergent tumor microenvironment features. *Npj Breast Cancer*, *12*(1), 116. https://doi.org/10.1038/s41523-026-00944-x

Lasagna, M., Enriquez, L., Mardirosian, M., Cardozo, R. N., Martín, G., Power, P., Núñez, M., & Cocca, C. (2026). Chlorpyrifos and tamoxifen co-pretreatment promotes stem-like phenotype and upregulation of anti-estrogen therapy resistance markers in ERα breast cancer cells. *Environmental Research*, *290*. https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123447

Lasagna, M., Hielpos, M. S., Ventura, C., Mardirosian, M. N., Martín, G., Miret, N., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2020). Chlorpyrifos subthreshold exposure induces epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *205*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111312

Lasagna, M., Mardirosian, M., Zappia, D., Enriquez, L., Miret, N., Dahir, L., Zotta, E., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2025). Chlorpyrifos induces lung metastases and modulation of cancer stem cell markers in triple negative breast cancer model. *Toxicology*, *511*. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154059

Lasagna, M., Ventura, C., Hielpos, M. S., Mardirosian, M. N., Martín, G., Miret, N., Randi, A., Núñez, M., & Cocca, C. (2022). Endocrine disruptor chlorpyrifos promotes migration, invasion, and stemness phenotype in 3D cultures of breast cancer cells and induces a wide range of pathways involved in cancer progression. *Environmental Research*, *204*(Pt A). https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111989

Lima, I. B., Boëchat, I. G., Fernandes, M. D., Monteiro, J. A. F., Rivaroli, L., & Gücker, B. (2022). Glyphosate pollution of surface runoff, stream water, and drinking water resources in Southeast Brazil. *Environmental Science and Pollution Research 2022 30:10*, *30*(10), 27030–27040. https://doi.org/10.1007/S11356-022-24167-2

Liu, H., Sun, Y., Ran, L., Li, J., Shi, Y., Mu, C., & Hao, C. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and breast cancer: a meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1282651. https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1282651/TEXT

Liu, X., Wu, X., Ding, J., Qiao, X., & Liang, J. (2025). Advances in the epigenetic regulation of breast cancer. *Chinese Medical Journal*, *138*(24), 3302–3316. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003890

Lumpp, T., Hijazi, H., Stößer, S., Tekin, E., Brunner, L., Fischer, F., Brugière, S., Pflieger, D., & Hartwig, A. (2026). Impact of Arsenite on Transient and Persistent Histone H3 Modifications and Transcriptional Response. *Chemical Research in Toxicology*, *39*(1), 64–78. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5c00312

Lüönd, F., Tiede, S., & Christofori, G. (2021). Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British Journal of Cancer 2021 125:2*, *125*(2), 164–175. https://doi.org/10.1038/s41416-021-01328-7

Martinez-Useros, J., Martin-Galan, M., Florez-Cespedes, M., & Garcia-Foncillas, J. (2021). Epigenetics of Most Aggressive Solid Tumors: Pathways, Targets and Treatments. *Cancers 2021, Vol. 13, Page 3209*, *13*(13), 3209. https://doi.org/10.3390/CANCERS13133209

Mérida-Ortega, Á., Ugalde-Resano, R., Cebrián, M. E., & López-Carrillo, L. (2025). Breast cancer immunophenotypes are associated with exposure to mixtures of organochlorine pesticides and trace elements among Northern Mexican women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *92*, 127777. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127777

Miret, N., Zappia, C. D., Altamirano, G., Pontillo, C., Zárate, L., Gómez, A., Lasagna, M., Cocca, C., Kass, L., Monczor, F., & Randi, A. (2020). AhR ligands reactivate LINE-1 retrotransposon in triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 and non-tumorigenic mammary epithelial cells NMuMG. *Biochemical Pharmacology*, *175*, 113904. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113904

Miret, N. V., Pontillo, C. A., Buján, S., Chiappini, F. A., & Randi, A. S. (2023). Mechanisms of breast cancer progression induced by environment-polluting aryl hydrocarbon receptor agonists. *Biochemical Pharmacology*, *216*, 115773. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115773

Mohamed, G. A., Mahmood, S., Ognjenovic, N. B., Lee, M. K., Wilkins, O. M., Christensen, B. C., Muller, K. E., & Pattabiraman, D. R. (2023). Lineage plasticity enables low-ER luminal tumors to evolve and gain basal-like traits. *Breast Cancer Research*, *25*(1), 23. https://doi.org/10.1186/s13058-023-01621-8

Moyano, P., García, J., García, J. M., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Anadon, M. J., Lobo, M., & Del Pino, J. (2020). Chlorpyrifos-induced cell proliferation in human breast cancer cell lines differentially mediated by estrogen and aryl hydrocarbon receptors and KIAA1363 enzyme after 24 h and 14 days exposure. *Chemosphere*, *251*, 126426. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126426

Moyano, P., García, J. M., García, J., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Anadon, M. J., Naval, M. V., Flores, A., Mirat, V. A., & Del Pino, J. (2021a). Chlorpyrifos induces cell proliferation in MCF-7 and MDA-MB-231 cells, through cholinergic and Wnt/β-catenin signaling disruption, AChE-R upregulation and oxidative stress generation after single and repeated treatment. *Food and Chemical Toxicology*, *152*, 112241. https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112241

Moyano, P., Garcia, J. M., García, J., Pelayo, A., Muñoz-Calero, P., Frejo, M. T., Flores, A., & del Pino, J. (2021b). Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Produces Heat Shock Protein 90 and 70 Overexpression, Prostaglandin E2/Wnt/β-Catenin Signaling Disruption, and Cell Proliferation in MCF-7 and MDA-MB-231 Cells after 24 h and 14 Days of Chlorpyrifos Treatment. *Chemical Research in Toxicology*, *34*(9), 2019–2023. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00258

Muñoz-de-Toro, M., Durando, M., Beldoménico, P. M., Beldoménico, H. R., Kass, L., Garcia, S. R., & Luque, E. H. (2006). Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ERα-positive breast carcinomas. *Breast Cancer Research 2006 8:4*, *8*(4), R47-. https://doi.org/10.1186/BCR1534

Neves Rebello Alves, L., Merigueti, L. P., Casotti, M. C., Cancian de Araújo, B., Silva dos Reis Trabach, R., Batitucci, M. do C. P., Meira, D. D., de Paula, F., de Vargas Wolfgramm dos Santos, E., & Louro, I. D. (2025). Glyphosate-based herbicide as a potential risk factor for breast cancer. *Food and Chemical Toxicology*, *200*, 115404. https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115404

Nicolella, H. D., & de Assis, S. (2022). Epigenetic Inheritance: Intergenerational Effects of Pesticides and Other Endocrine Disruptors on Cancer Development. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4671. https://doi.org/10.3390/ijms23094671

OMS. (2026). No Title. *Organización Mundial de La Salud*. https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.05.063

Panis, C., Candiotto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Gurzenda, S., Cruz, J., Castro, M., & Lemos, B. (2022). Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. *Environment International*, *165*, 107321. https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2022.107321

Panis, C., Candiotto, L. Z. P., Gaboardi, S. C., Teixeira, G. T., Alves, F. M., da Silva, J. C., Scandolara, T. B., Rech, D., Gurzenda, S., Ponmattam, J., Ohm, J., Castro, M. C., & Lemos, B. (2024). Exposure to Pesticides and Breast Cancer in an Agricultural Region in Brazil. *Environmental Science & Technology*, *58*(24), 10470–10481. https://doi.org/10.1021/ACS.EST.3C08695

Perou, C. M., Sørile, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Ress, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergammenschlkov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, *406*(6797), 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093

Pierozan, P., Cattani, D., & Karlsson, O. (2022). Tumorigenic activity of alternative per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): Mechanistic in vitro studies. *Science of The Total Environment*, *808*, 151945. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151945

Rodríguez-Bolaña, C., Pérez-Parada, A., Tesitore, G., Goyenola, G., Kröger, A., Pacheco, M., Gérez, N., Berton, A., Zinola, G., Gil, G., Mangarelli, A., Pequeño, F., Besil, N., Niell, S., Heinzen, H., & Teixeira de Mello, F. (2023). Multicompartmental monitoring of legacy and currently used pesticides in a subtropical lake used as a drinking water source (Laguna del Cisne, Uruguay). *Science of The Total Environment*, *874*, 162310. https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2023.162310

Rohr, P., Karen, S., Francisco, L. F. V., Oliveira, M. A., Santos Neto, M. F. dos, & Silveira, H. C. S. (2024). Epigenetic processes involved in response to pesticide exposure in human populations: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Epigenetics*, *10*(1). https://doi.org/10.1093/eep/dvae005

Russnes, H. G., Navin, N., Hicks, J., & Borresen-Dale, A. L. (2011). Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(10), 3810–3818. https://doi.org/10.1172/JCI57088

Sabarwal, A., Kumar, K., & Singh, R. P. (2018). Hazardous effects of chemical pesticides on human health–Cancer and other associated disorders. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *63*, 103–114. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.018

Sala-Hamrick, K. E., Tapaswi, A., Polemi, K. M., Nguyen, V. K., & Colacino, J. A. (2024). High-Throughput Transcriptomics of Nontumorigenic Breast Cells Exposed to Environmentally Relevant Chemicals. *Environmental Health Perspectives*, *132*(4). https://doi.org/10.1289/EHP12886

Santaliz Casiano, A., Lee, A., Teteh, D., Madak Erdogan, Z., & Treviño, L. (2022). Endocrine-Disrupting Chemicals and Breast Cancer: Disparities in Exposure and Importance of Research Inclusivity. *Endocrinology*, *163*(5), 1–8. https://doi.org/10.1210/ENDOCR/BQAC034

Saw, P. E., Liu, Q., Wong, P.-P., & Song, E. (2024). Cancer stem cell mimicry for immune evasion and therapeutic resistance. *Cell Stem Cell*, *31*(8), 1101–1112. https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.06.003

Scandolara, T. B., Valle, S. F., Esteves, C., Scherer, N. de M., de Armas, E. M., Furtado, C., Gomes, R., Boroni, M., Jaques, H. dos S., Alves, F. M., Rech, D., Panis, C., & Bonvicino, C. R. (2022). Somatic DNA Damage Response and Homologous Repair Gene Alterations and Its Association With Tumor Variant Burden in Breast Cancer Patients With Occupational Exposure to Pesticides. *Frontiers in Oncology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.904813

SENASA. (2021). RESOL-2021-414-APN-PRES#SENASA. *Boletín Oficial de La República Argentina*. https://https//www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-414-2021-349852/texto%0A

Sher, G., Salman, N. A., Khan, A. Q., Prabhu, K. S., Raza, A., Kulinski, M., Dermime, S., Haris, M., Junejo, K., & Uddin, S. (2022). Epigenetic and breast cancer therapy: Promising diagnostic and therapeutic applications. *Seminars in Cancer Biology*, *83*, 152–165. https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2020.08.009

Sherif, M., Darwish, A., Samy, A., Sami, S., & Balázs, Á. (2026). Genotoxic and epigenetic signatures of early-life pesticide exposure: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Toxicology*, *56*(2), 57–75. https://doi.org/10.1080/10408444.2026.2623020

Sherman, M. E., Vierkant, R. A., Winham, S. J., Vachon, C. M., Carter, J. M., Pacheco-Spann, L., Jensen, M. R., McCauley, B. M., Hoskin, T. L., Seymour, L., Gehling, D., Fischer, J., Ghosh, K., Radisky, D. C., & Degnim, A. C. (2024). Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk in the Percutaneous Biopsy Era. *JAMA Surgery*, *159*(2), 193. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.6382

Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E., & Børresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(19), 10869–10874. https://doi.org/10.1073/PNAS.191367098

Sung, H., Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2026). Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *76*(4). https://doi.org/10.3322/caac.70090

Torres-Román, J. S., Ybaseta-Medina, J., Loli-Guevara, S., Bazalar-Palacios, J., Valcarcel, B., Arce-Huamani, M. A., Alvarez, C. S., & Hurtado-Roca, Y. (2023). Disparities in breast cancer mortality among Latin American women: trends and predictions for 2030. *BMC Public Health 2023 23:1*, *23*(1), 1449-. https://doi.org/10.1186/S12889-023-16328-W

Ventura, C., Nieto, M. R. R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodriguez, H., Cao, G., Randi, A., Cocca, C., & Núñez, M. (2016). Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *156*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.010

Ventura, C., Núñez, M., Miret, N., Martinel Lamas, D., Randi, A., Venturino, A., Rivera, E., & Cocca, C. (2012). Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, *213*(2), 184–193. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.06.017

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

Ventura, C., Zappia, C. D., Lasagna, M., Pavicic, W., Richard, S., Bolzan, A. D., Monczor, F., Núñez, M., & Cocca, C. (2019). Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *186*, 96–104. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.021

Venturino A, Pechen AM, Parolo E, Quintana MM, Indaco M; Guiñazú N, Vera B, Jaureguiberry MS, Mestre AC, Lascano CI, Parra Morales LB, Álvarez M, Agostini H, H. A. (2021). *Informe técnico-científico sobre los usos e impactos del insecticida clorpirifos en Argentina*. https://doi.org/ https://www.researchgate.net/publication/370772311_Informe_tecnico-cientifico_sobre_los_usos_e_impactos_del_ins

Wang, H.-Y., Deng, L., Li, Y.-Q., Zhang, X., Long, Y.-K., Zhang, X., Feng, Y.-F., He, Y., Tang, T., Yang, X.-H., & Wang, F. (2021). Pan-cancer Analysis of Tumor Mutational Burden and Homologous Recombination DNA Damage Repair Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Cancer Research and Treatment*, *53*(4), 973–982. https://doi.org/10.4143/crt.2020.798

Werder, E. J., Engel, L. S., Satagopan, J., Blair, A., Koutros, S., Lerro, C. C., Alavanja, M. C., Sandler, D. P., & Beane Freeman, L. E. (2020). Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. *Environmental Epidemiology*, *4*(3), e097. https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000097

Wu, H.-C., Cohn, B. A., Cirillo, P. M., Santella, R. M., & Terry, M. B. (2020). DDT exposure during pregnancy and DNA methylation alterations in female offspring in the Child Health and Development Study. *Reproductive Toxicology*, *92*, 138–147. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.010

Yuan, J., Zhang, J., Lin, Z., & Cai, Z. (2026). Environmental-dose chlorpyrifos disrupts gut microbiota and microbial metabolite profiles: An indirect mechanism promoting breast tumor growth. *Journal of Environmental Sciences*, *167*, 526–536. https://doi.org/10.1016/j.jes.2025.10.059

Zárate, L. V., Pontillo, C. A., Español, A., Miret, N. V., Chiappini, F., Cocca, C., Álvarez, L., de Pisarev, D. K., Sales, M. E., & Randi, A. S. (2020). Angiogenesis signaling in breast cancer models is induced by hexachlorobenzene and chlorpyrifos, pesticide ligands of the aryl hydrocarbon receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *401*, 115093. https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115093

Zekri, A. R. N., Bahnassy, A., Mourad, M., Malash, I., Ahmed, O., & Abdellateif, M. S. (2022). Genetic profiling of different phenotypic subsets of breast cancer stem cells (BCSCs) in breast cancer patients. *Cancer Cell International*, *22*(1). https://doi.org/10.1186/S12935-022-02841-2

Zhu, B., Tapinos, A., Koka, H., Yi Lee, P. M., Zhang, T., Zhu, W., Wang, X., Klein, A., Lee, D. H., Tse, G. M., Tsang, K. ho, Wu, C., Hua, M., Highfill, C. A., Lenz, P., Zhou, W., Wang, D., Luo, W., Jones, K., … Yang, X. R. (2024). Genomes and epigenomes of matched normal and tumor breast tissue reveal diverse evolutionary trajectories and tumor-host interactions. *The American Journal of Human Genetics*, *111*(12), 2773–2788. https://doi.org/10.1016/J.AJHG.2024.10.005

BAG
Journal of Basic
& Applied Genetics