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.