

Efectos tóxicos de los plaguicidas sobre mamíferos terrestres

Toxic effects of pesticides on land mammals

Recibido: octubre 14 de 2024 | Revisado: diciembre 12 de 2024 | Aceptado: enero 17 de 2025

YAHANDA BALTAZAR VILCARANO¹
JANINA CORIPUNA NARRO¹
CRISTHIAN FERNÁNDEZ RAMOS¹
ISBETH LUYO MARTÍNEZ¹
SANDRA MAGUIÑA ORÉ¹
VALERIA MERA GUADALUPE¹
ELIANA POMA HUAUYA¹
JOSÉ IANNAcone²

RESUMEN

Los plaguicidas, como organofosforados, carbamatos y piretroides, son químicos agrícolas comunes que pueden afectar la salud y el ambiente. Los organoclorados y DPC (difenilos policlorados) en los mamíferos, causan bioacumulación y efectos tóxicos adversos. Su uso mundial y riesgos persisten pese a las prohibiciones. Se realizó una revisión sistemática siguiendo el método PRISMA, buscando artículos desde 2018 al 2024 en ScienceDirect y Google Académico con las palabras clave “pesticides” AND “toxicity” AND “mammals”. Se seleccionaron 46 artículos que cumplieran los criterios de inclusión sobre efectos tóxicos en mamíferos. Se identificaron diversos estudios que evaluaban los efectos tóxicos de plaguicidas sobre mamíferos. La mayoría de los artículos se publicaron en 2024 (11) y 2023 (12). China y Japón lideraron en publicaciones, seguidos por India, Estados Unidos y Turquía. *Rattus norvegicus* “rata” fue la especie más estudiada, con 26 estudios, seguido de *Mus musculus* “ratón”, *Sus scrofa domestica* “cerdo” y *Oryctolagus cuniculus* “conejo”. Se investigaron Se han encontrado un total de 72 tipos de plaguicidas, siendo los más resaltantes: clorpirifos, organoclorados, tebuconazol, imidacloprid, cipermetrina, glifosato, neonicotinoides, tiametoxam deltametrina, pirimifos y clotianidina. Se identificó que el clorpirifos es el más usado en las investigaciones en mamíferos terrestres. La exposición a los plaguicidas puede causar efectos neurológicos, hepáticos y reproductivos en mamíferos. Los avances en biología molecular, han mejorado la investigación de estos efectos, destacando el clorpirifos por su daño reproductivo y neurológico.

Palabras clave: Clorpirifos, mamífero, plaguicidas, *Rattus norvegicus*, Toxicidad

ABSTRACT

Pesticides, such as organophosphates, carbamates, and pyrethroids, are common agricultural chemicals that can affect health and the environment. Organochlorines and DPCs (polychlorinated biphenyls) cause bioaccumulation and adverse toxic effects in mammals. Their worldwide use and risks persist despite bans. A systematic review was conducted following the PRISMA method, searching for articles from 2018 to 2024 in ScienceDirect and Google Scholar with the keywords “pesticides” AND “toxicity” AND “mammals”. 46 articles that met the inclusion criteria on toxic effects in mammals were selected. Various studies evaluating the toxic effects of pesticides on mammals were identified. Most of the articles were published in 2024 (11) and 2023 (12). China

- 1 Universidad Científica del Sur. Lima - Perú
- 2 Universidad Nacional Federico Villarreal. Lima - Perú

Autor de correspondencia:
joseiannacone@gmail.com

© Los autores. Este artículo es publicado por la Revista Campus de la Facultad de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de San Martín de Porres. Este artículo se distribuye en los términos de la Licencia Creative Commons Atribución No-Comercial – Compartir-Igual 4.0 Internacional (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial contactar a: revistacampus@usmp.pe.

<https://>

and Japan led in publications, followed by India, the United States, and Türkiye. *Rattus norvegicus* “rat” was the most studied species, with 26 studies, followed by *Mus musculus* “mouse”, *Sus scrofa domestica* “pig” and *Oryctolagus cuniculus* “rabbit”. A total of 72 types of pesticides were investigated, the most notable being: chlorpyrifos, organochlorines, tebuconazole, imidacloprid, cypermethrin, glyphosate, neonicotinoids, thiamethoxam deltamethrin, pirimiphos and clothianidin. Chlorpyrifos was identified as the most used in research on terrestrial mammals. Exposure to pesticides can cause neurological, hepatic and reproductive effects in mammals. Advances in molecular biology have improved research into these effects, with chlorpyrifos standing out for its reproductive and neurological damage.

Keywords: chlorpyrifos, mammals, Pesticides, *Rattus norvegicus*, Toxicity

Introducción

Los plaguicidas son productos químicos utilizados en la agricultura siendo los organofosforados los más comunes como el malation, triclorfon, glifosato, metilparatión, entre otros (Goulson, 2013; Rajan *et al.*, 2024). Asimismo, su uso representa el 50% a nivel mundial, seguidos por los insecticidas con un 22% y fungicidas con 15% (Agarwal *et al.*, 2015). En algunos países prohibieron el uso de plaguicidas organoclorados; sin embargo, han seguido utilizándolos en el sector agrícola ocasionando un riesgo toxicológico y nocivo de estos plaguicidas (Costa, 2018). Desde el 2018 hasta el 2023 la tasa de crecimiento anual en la compra y venta de plaguicidas orgánicos de fósforo fue del 5,5%, dando un uso anual mundial de 10,2 mill de T aproximadamente (Yang *et al.*, 2020).

Los carbamatos representan una amplia variedad de compuestos aplicados como insecticidas, herbicidas y fungicidas (Zhu *et al.*, 2019). Muchas de estas sustancias químicas son neurotóxicos potenciales para una diversidad de especies (Bak *et al.*, 2019), y los efectos ecotoxicológicos por intoxicación se

reflejan en la inhibición de las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) y colinesterasa (ChE) (Rui *et al.*, 2018). Si bien se degradan rápidamente y se consideran menos tóxicos que los organofosforados (Wang *et al.*, 2017), su uso indiscriminado ha tenido varias implicaciones ambientales y efectos adversos (Wang *et al.*, 2016), evidenciado en la obstaculización del equilibrio ambiental sensible a través de la bioacumulación y biomagnificación (Zhong *et al.*, 2017).

Por su parte, los piretroides son insecticidas orgánicos sintéticos derivados de las piretrinas que poseen toxicidad selectiva, pues son rápidamente metabolizados en sangre e hígado de los mamíferos (Sun *et al.*, 2022, 2023). Presentan una presión de vapor baja (Aznar *et al.*, 2016) y son pocos solubles en agua (Moncayo *et al.*, 2017). Tales características fisicoquímicas hacen a estos, compuestos tóxicos para los sistemas acuáticos, así como para el suelo, ya que pueden unirse fuertemente a sus partículas y a la materia orgánica (Deng *et al.*, 2020).

Los mamíferos acumulan residuos de pesticidas organoclorados a partir

de su alimento, principalmente, de acuerdo con el grado de exposición y con las diferencias fisiológicas en su habilidad para metabolizar y excretar estos compuestos (Badii *et al.*, 2015). Asimismo, los difenilos policlorados (DPC) son absorbidos por los mamíferos a través del sistema gastrointestinal, los pulmones y la piel, estos se acumulan particularmente en tejido adiposo y se advierte alguna transferencia por la placenta (Miller *et al.*, 2009), por lo que la excreción en mamíferos se realiza fundamentalmente por las heces, en las cuales los DPC aparecen como metabolitos fenólicos (Cano *et al.*, 2023).

El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos tóxicos agudos y crónicos de plaguicidas sobre mamíferos.

Tabla 1

Criterios de exclusión e inclusión usados para la revisión bibliográfica sobre los efectos tóxicos agudos y crónicos de los plaguicidas sobre mamíferos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos originales	No relacionados de forma directa con el objetivo de investigación.
Notas científicas	Artículos de más de seis años de antigüedad
Efectos letales y subletales de los plaguicidas	Artículos que no hablen de efectos agudos y crónicos de plaguicidas en mamíferos
Enfoque en una o más especie de mamíferos	Artículos que no se puedan acceder a texto completo
Artículos de los últimos seis años	Artículos que no hablen específicamente de plaguicidas
Artículos solo en idioma inglés	

Los resultados de búsqueda obtenidos con la palabra clave “pesticides” AND “toxicity” AND “mammals” fueron en Sciencedirect (N = 81) y Google Académico (N = 12150). Se consideraron estudios que contenían temas relacionados con los efectos agudos y crónicos de plaguicidas sobre mamíferos; asimismo, aquellos que no

Método

Se realizó una revisión bibliográfica a partir del año 2018, siguiendo la metodología del PRISMA con el fin de obtener una correcta revisión sistemática de la información.

Búsqueda inicial

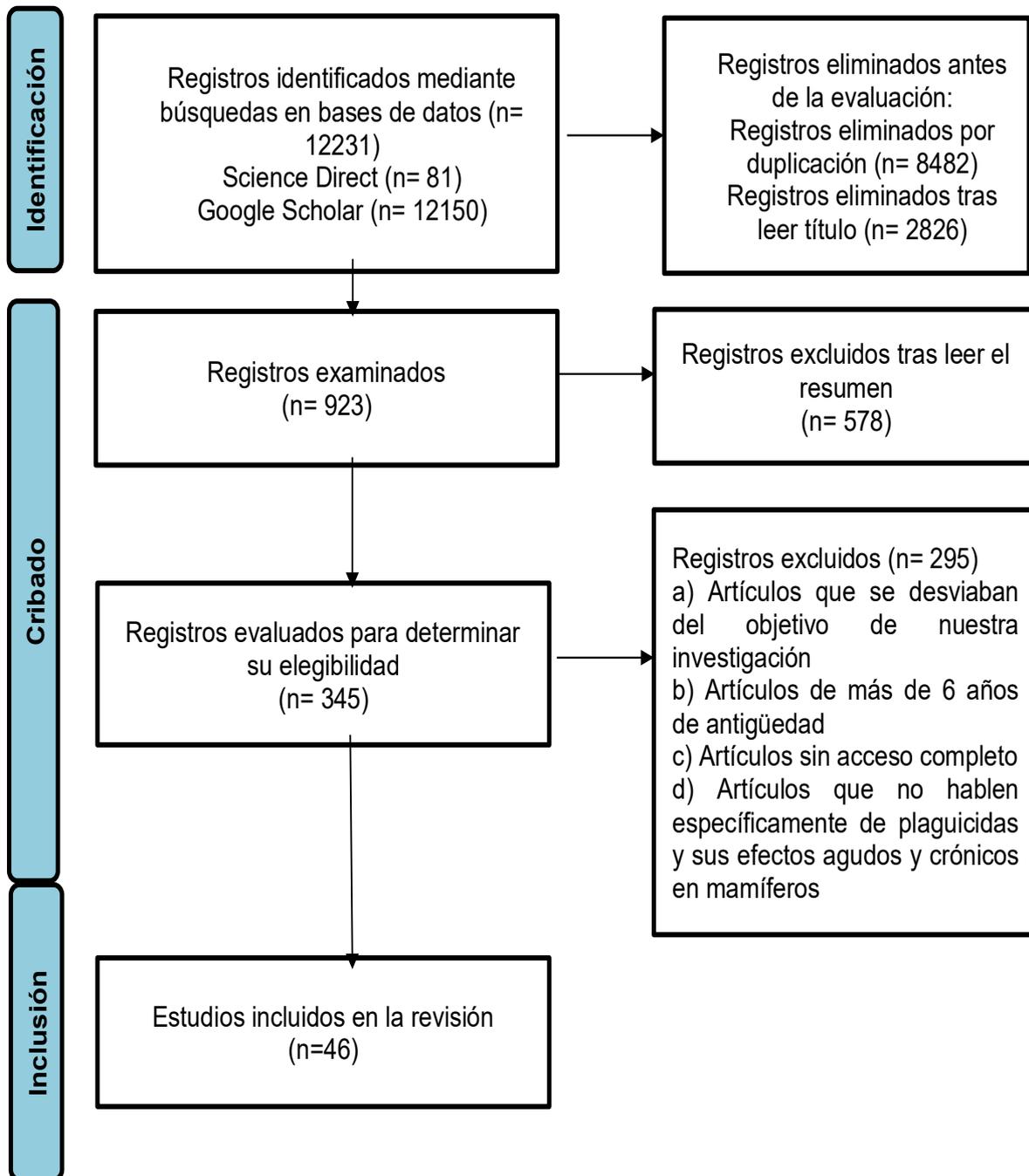
El diseño de la presente investigación es de tipo descriptivo, para ello se realizó la búsqueda bibliográfica de artículos científicos mediante las bases de datos de ScienceDirect y Google Académico, utilizando las palabras claves “pesticides” AND “toxicity” AND “mammals”. Los artículos buscados presentaron una búsqueda durante los últimos seis años, desde 2018 hasta el 2024.

son de acceso restringido y presentan una facilidad de interpretación y síntesis de resultados.

Finalmente, se obtuvo 46 artículos (Figura 1) en base a los criterios de inclusión y fueron seleccionados para realizar la revisión sistemática conforme a la metodología PRISMA.

Figura 1

Flujograma Prisma sobre los efectos tóxicos agudos y crónicos de los plaguicidas sobre mamíferos.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 2

Lista de artículos sobre los efectos tóxicos agudos y crónicos de los plaguicidas sobre mamíferos seleccionados para la presente investigación

Orden	Autor	País	Mamífero	Plaguicida	Efecto
1	Capella <i>et al.</i> (2023)	Brasil	Sigmodontinae (roedores)	Organoclorado	En tamaño corporal, peso del roedor y diferentes géneros.
2	Ibrahim <i>et al.</i> (2023)	Japón	<i>Rattus norvegicus</i>	Imidacloprid	Daño mitocondrial.
3	Worek <i>et al.</i> (2018)	Alemania	<i>Sus scrofa domestica</i>	Organoclorado	Inhibición de la enzima AChE.
4	Zhang <i>et al.</i> (2020)	China	<i>Mus musculus</i>	Clorpirifos	Estrés oxidativo, muerte de espermatozoides e infertilidad a los ratones machos. Causa importante de lesiones reproductivas en mamíferos.
5	Wang <i>et al.</i> (2019)	China	<i>Mus musculus</i> <i>Rattus norvegicus</i> <i>Canis familiaris</i> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Tiametoxam Acetamiprid Clotianidina Dinotenuan Imidacloprid Thiacloprid Nitenpiran Dinotefuran	Déficit neuroconductual y aumento de la expresión de la proteína ácida fibrilar glial en la corteza motora e hipocampo de las crías de ratas después de la exposición en el útero. Efectos incluyen impactos en peso corporal, producción y función del esperma, maduración sexual, actividades motoras y locomotoras, así como irritación en la piel y los ojos, e incluso la formación de tumores en el caso del tiametoxam.
6	Martin <i>et al.</i> (2019)	Suiza	<i>Rattus norvegicus</i>	Acibenzolar-S-methyl, Azoxystrobin Fenpropidin Fludioxonil Mandipropamid Prosulfuron Tiametoxam	Crecimiento de las ratas expuestas a diferentes dosis de pesticidas.
7	Mitra & Maitra (2018)	India	<i>Rattus norvegicus</i>	Organofosforado	Reducción de la fertilidad. Supresión de la formación de huevos. Adelgazamiento de la cáscara de huevo. Alteraciones en el comportamiento sexual y reproductivo. Efectos adversos en el inicio de la pubertad. Problemas en la producción y transporte de gametos. Ciclo reproductivo anormal. Senescencia reproductiva prematura e infertilidad.
8	Al-Nakhle <i>et al.</i> (2024)	Arabia Saudita	<i>Rattus norvegicus</i>	Pirimifos Bifentrina	Efectos en el daño de la expresión de miARN hepáticos en las ratas machos.
9	Liu <i>et al.</i> (2022)	China	<i>Mus musculus</i>	Maneb	En las neuronas dopaminérgicas a través de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo.

10	Sevim <i>et al.</i> (2024)	Turquia	<i>Rattus norvegicus</i>	Cloromequat, Pirimifos Glifosato Tebuconazol Clorpirifos Deltametrina	Cambios degenerativos en los órganos endocrinos, con un impacto en los niveles de miARN, lo que sugiere posibles efectos adversos en los tejidos del páncreas y el mesenterio de las ratas.
11	Hilton <i>et al.</i> (2022)	Canadá	<i>Rattus norvegicus</i>	Insecticidas Fungicidas Herbicidas	Toxicidad crónica, carcinogenicidad y/o la combinación de ambas.
12	Izumi <i>et al.</i> (2019)	Japón	<i>Mus musculus</i>	Deltametrina Glufosinato Metilcarbarilo Imidacloprid	Deltametrina y Glufosinato: Inducción de respuestas convulsivas y regulación positiva de la señal de bioluminiscencia en ratones adultos Arc-Luc Tg. Glufosinato a dosis bajas: Disminución de la señal de bioluminiscencia sin sobreexcitación neuronal.
13	Sun <i>et al.</i> (2023)	China	<i>Sus scrofa domestica</i>	Cipermetrina Astaxantina	Perjudicial sobre el sistema reproductivo, mientras que la astaxantina (AST), un carotenoide xantofílico, posee una poderosa propiedad antioxidante y puede proteger la maduración de los ovocitos.
14	Zhou <i>et al.</i> (2023).	China	<i>Mus musculus</i>	Cipermetrina	Alteración de la remodelación endometrial en el desarrollo embrionario de los ratones.
15	Bano & Mohanty (2020)	India	<i>Mus musculus</i>	Mancozeb Fipronil	Alteración del sistema inmunológico durante la etapa embrionaria de los ratones.
16	Gong <i>et al.</i> (2024)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Endosulfan Fenhexamid Clordecona Rhothane Dimetomorf Cortalonil Quintozen Toxafeno Heptacloroepóxido, Hexaclorobenceno Dicofol	Inhibición de la actividad enzimática y reducción en la producción de estradiol en células BeWo.
17	Kobir <i>et al.</i> (2023)	India	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Lambda Cihalotrina	Efectos hepáticos. Necrosis hepática y cambios inflamatorios en la exposición aguda. Inflamación granulomatosa, fibrosis, hiperplasia del conducto biliar, vacuolación citoplasmática de los hepatocitos y colangitis en la exposición crónica. Efectos testiculares Degeneración y disminución del número de células espermatogénicas. Reducción significativa de la población de células de Leydig en ambas exposiciones.

18	Kaikai <i>et al.</i> (2023)	Marruecos	<i>Mus musculus</i>	Metam sodio	<p>Aumento de comportamientos de ansiedad y depresión en los ratones expuestos crónicamente a MS-BP. Disminución de neuronas similares a la serotonina en el núcleo del rafe dorsal.</p> <p>Reducción de las terminales serotoninérgicas en la corteza infralímbica y la amígdala basolateral.</p> <p>Reducción del número total de bacterias y de la diversidad de la microbiota intestinal.</p>
19	Yang <i>et al.</i> (2021)	Corea del sur	<i>Sus scrofa domestica</i>	Malatión Diazinón	<p>Adversos en la fertilidad y la función reproductiva de los cerdos.</p> <p>Adversos en la salud intestinal de los cerdos, posiblemente alterando la microbiota intestinal y la absorción de nutrientes.</p> <p>En la homeostasis endocrina, afectando el crecimiento y el equilibrio hormonal.</p>
20	Elkattan <i>et al.</i> (2024)	Egipto	<i>Rattus norvegicus</i>	Glifosato	<p>Plaguicida a base del glifosato sobre las funciones renal, hepática, tiroidea y apoptosis de los ratones albinos.</p>
21	Li <i>et al.</i> (2022)	China	<i>Mus musculus</i>	Tiametoxam (TMX) Clotianidina (CLO)	<p>TMX y CLO se detectaron en hígado, suero, pulmón, corazón y riñón en los grupos de exposición a TMX, indicando que TMX se degrada a CLO en ratones.</p> <p>Ambos plaguicidas afectaron la absorción de energía y el metabolismo de lípidos en los ratones. TMX y CLO dañaron las estructuras de los tejidos. CLO tuvo un efecto más fuerte sobre el metabolismo en ratones a pesar de tener menor toxicidad aguda comparada con TMX.</p>
22	Tonietto <i>et al.</i> (2022)	Brasil	<i>Rattus norvegicus</i>	Imidacloprid	<p>Deficiencias conductuales (aumento en la cría y tiempo de permanencia en la periferia, disminución del tiempo en el laberinto de OX) y sistémicas (disminución de parámetros hematológicos y aumento de la actividad de la butirilcolinesterasa sérica).</p>
23	Sevim <i>et al.</i> (2024)	Turquía	<i>Rattus norvegicus</i>	Glifosato Cloruro de clormecuat Pirimifos Tebuconazol Clorpirifos Deltametrina	<p>Alteraciones en los niveles de miARN, los cuales pueden servir como Biomarcadores potenciales de los efectos tóxicos de la exposición a plaguicidas.</p>
24	Kaczyński <i>et al.</i> (2021)	Polonia	<i>Sus scrofa domestica</i> <i>Capreolus capreolus</i> <i>Cervus elaphus</i>	Neonicotinoides Organoclorado Insecticidas diversos Fungicidas Herbicidas	<p>Acumulación de múltiples compuestos químicos en los tejidos musculares, lo cual puede plantear preocupaciones sobre la seguridad alimentaria para los consumidores de carne de caza.</p>

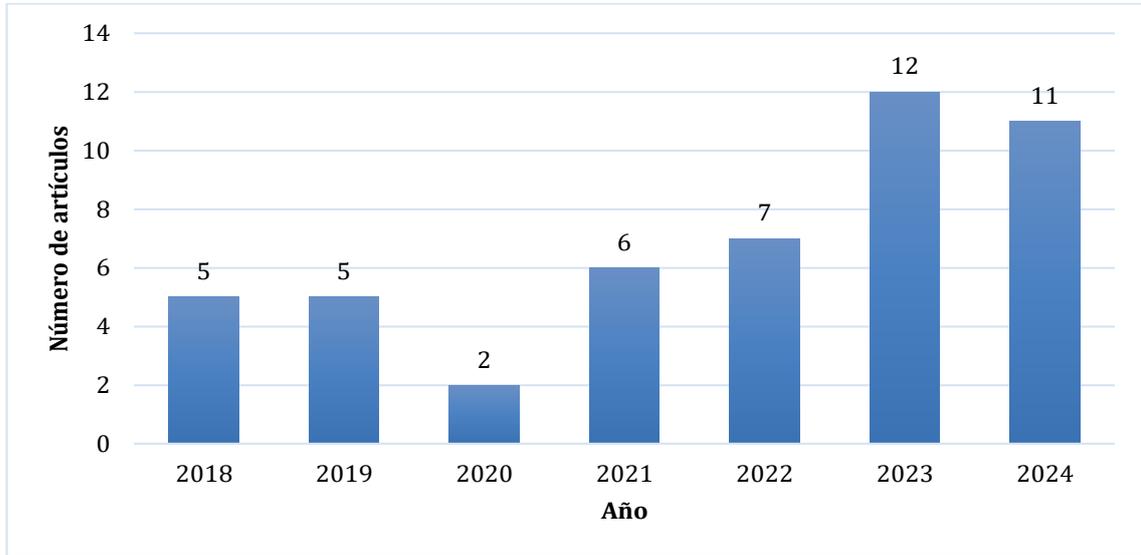
25	Van Melis <i>et al.</i> (2024)	Países Bajos	<i>Rattus norvegicus</i>	Carbamatos Organofosforados Organoclorado Piretroides	Disminución de la actividad neuronal, hiperexcitación, aumento de la actividad neuronal. Degeneración miometrial y atrofia de las glándulas mucosas en el útero. Toxicidad fetal
26	Durom <i>et al.</i> (2024)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Etion etilenbisditiocarbamatos (EBDC)	Reducción en el peso corporal fetal y en el peso de la placenta. Cambios degenerativos en el hígado y el riñón fetales Osificación parcial de los huesos del cráneo. Separación costal Reducción significativa de la toxicidad del carbofurano y menor daño en el hígado y el pulmón de las ratas. Reducción del 64% en la concentración y 68% en la biodisponibilidad del carbofurano en presencia de biocarbón.
27	Cao <i>et al.</i> (2024)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Carbofurano	Los efectos son disfunciones orgánicas significativas, riesgos genéticos potenciales y una reducción alarmante en la biodiversidad y el tamaño de las poblaciones.
28	Wang <i>et al.</i> (2024)	China	<i>Mus musculus</i> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	Glifosato	La exposición prolongada a mezclas de pesticidas causó alteraciones significativas en parámetros neuroconductuales de las ratas, afectando su comportamiento locomotor, capacidad de aprendizaje y memoria. Las dosis altas de pesticidas disminuyeron los niveles de antioxidantes no enzimáticos en el tejido testicular, y las dosis medias impactaron notablemente los niveles de FRAP y GSH.
29	Ghasemnejad-Berenji <i>et al.</i> (2021)	Irán	<i>Rattus norvegicus</i>	Clorpirifos Deltametrina Acetamiprid Abamectina Kresoxim-metil	La exposición a pesticidas provocó una disminución en la cantidad y calidad del esperma, inhibición de la actividad de la AChE, reducción de los niveles de hormonas reproductivas, daño oxidativo en los testículos e inhibición de enzimas clave en la espermatogénesis.
30	Li <i>et al.</i> (2019)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Clorpirifos	La exposición a la cipermetrina en ratas puede causar toxicosis leve a moderada, con síntomas como diarrea, reducción de ingesta de alimento, secreción ocular y ataxia. Las dosis orales repetidas pueden provocar cambios en el peso de los órganos, degeneración neuronal en el cerebro y daños hepáticos.
31	Shuklan <i>et al.</i> (2023)	India	<i>Rattus norvegicus</i>	Cipermetrina	Disminución del peso de los testículos y el epidídimo, una disminución de los niveles de testosterona y colesterol y una reducción de la concentración, la motilidad y la viabilidad de los espermatozoides.
32	Bouabdallah <i>et al.</i> (2022)	Algeria	<i>Rattus norvegicus</i>	Cipermetrina Mancozeb Metalaxil	

33	Abass <i>et al.</i> (2023)	Arabia Saudita	<i>Rattus norvegicus</i> <i>Mus musculus</i> <i>Canis familiaris</i> <i>Oryctolagus cuniculus</i> <i>Sus scrofa domestica</i> <i>Ateles fusciceps</i>	Carbofurano	Diferencias en la formación de metabolitos del carbofurano, impacto en la actividad de enzimas hepáticas (CYP3A4 y CYP2B6).
34	Park <i>et al.</i> (2024)	Corea del sur	<i>Sus scrofa domestica</i>	Diazinon Bensulide Clorpirifos Paratión Malatión Hexaclorobenceno Bisfenol	Sistema reproductivo femenino. Funciones fisiológicas como la reproducción, el sistema inmune, el metabolismo y las funciones cognitivo-emocionales, aumento de los comportamientos sexuales y agresivos en machos e inducción de comportamientos tipo ansiedad en ratones jóvenes y aumento de la actividad locomotora en ratones adultos.
35	Yonoichi <i>et al.</i> (2024)	Japón	<i>Mus musculus</i>	Clotianidina	Síndrome neurotóxico agudo por inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) en el sistema nervioso central y periférico, síndrome de polineuropatía retardada inducida por organofosforados (OPIDP), asociado a la inhibición y envejecimiento de la esterasa diana neurotóxica (NTE) en el sistema nervioso central.
36	Undiano <i>et al.</i> (2021)	México	<i>Canis lupus familiaris</i> <i>Capra aegagrus hircus</i> <i>Sus scrofa domestica</i> <i>Ovis aries</i> <i>Bos primigenius taurus</i>	Tricloronato	Provoca un aumento significativo en el nivel sérico de AST y ALT, que son enzimas críticas importantes en los procesos biológicos y, en consecuencia, se consideran indicadores específicos de la lesión hepática.
37	Akter <i>et al.</i> (2023)	Bangladesh	<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Imidacloprid	Se observó hepatotoxicidad en ratones debido a la metabolización rápida de epyrifenacil a S-3100-CA, que se elimina por excreción biliar y metabolismo hepático.
38	Hirasawa <i>et al.</i> (2022)	Japón	<i>Mus musculus</i>	Epyrifenacil	Efectos histopatología y genotóxicos del clorpirifos, efectos hepatotóxicos del malatión, incluyendo cambios bioquímicos y histopatológicos, estrés oxidativo inducido por malatión en diferentes regiones del cerebro de ratas, daño oxidativo inducido por clorpirifós en el hígado y riñón.
39	Coremen <i>et al.</i> (2022)	Turquía	<i>Rattus norvegicus</i>	Malatión Clorpirifos Tebuconazol	

40	Fu <i>et al.</i> (2023)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Clorpirifos	Neurotoxicidad, incluyendo efectos depresivos, toxicidad reproductiva, como daño oxidativo testicular, efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos y hematotóxicos, alteraciones en los niveles de enzimas digestivas y en la morfología del intestino delgado, efectos inmunotóxicos, como cambios en las poblaciones de células inmunitarias e inflamación.
41	Mukai <i>et al.</i> (2021)	Japón	<i>Felis catus</i> <i>Nyctereutes procyonoides</i>	DDT	Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Causa daño neurológico, problemas de comportamiento y debilidad muscular.
42	Ilyushina <i>et al.</i> (2019)	Grecia	<i>Mus musculus</i>	Picloram Pirimifós-metilo Prometrina Propisocloro Quizalofop-P-etilo Rimsulfurón S-metolacloro Tebuconazol Terbutilazina Tiametoxam Tifensulfurón-metilo Tribenurón-metilo 5 Ciproconazol Flutriafol Difenoconazol	Cuatro plaguicidas derivados del triazol (flutriafol, ciproconazol, tebuconazol y difenoconazol) causaron una inhibición significativa de la eritropoyesis en la médula ósea de los ratones.
43	Wilhem <i>et al.</i> (2018)	EE UU	<i>Cavia porcellus</i>	Sarin Forato oxon	Signos colinérgicos severos con letalidad completa en 24 h.
44	Kolianchuk <i>et al.</i> (2023)	Ucrania	<i>Rattus norvegicus</i>	Abamectina	Disminución del peso corporal. Alteración ciclo estral en las hembras y en la calidad del esperma en los machos.
45	Moyer <i>et al.</i> (2018)	EE UU	<i>Cavia porcellus</i> <i>Rattus norvegicus</i>	Forato oxon	Inhibición de la enzima AChE.
46	Mesnager <i>et al.</i> (2021)	EE UU	<i>Rattus norvegicus</i>	Azoxistrobina Boscalid Clorpirifos Glifosato Imidacloprid Tiabendazol	Afectaciones en la regulación del metabolismo hepático.

Figura 2

Artículos publicados según año sobre los efectos tóxicos agudos y crónicos de los plaguicidas sobre mamíferos terrestres

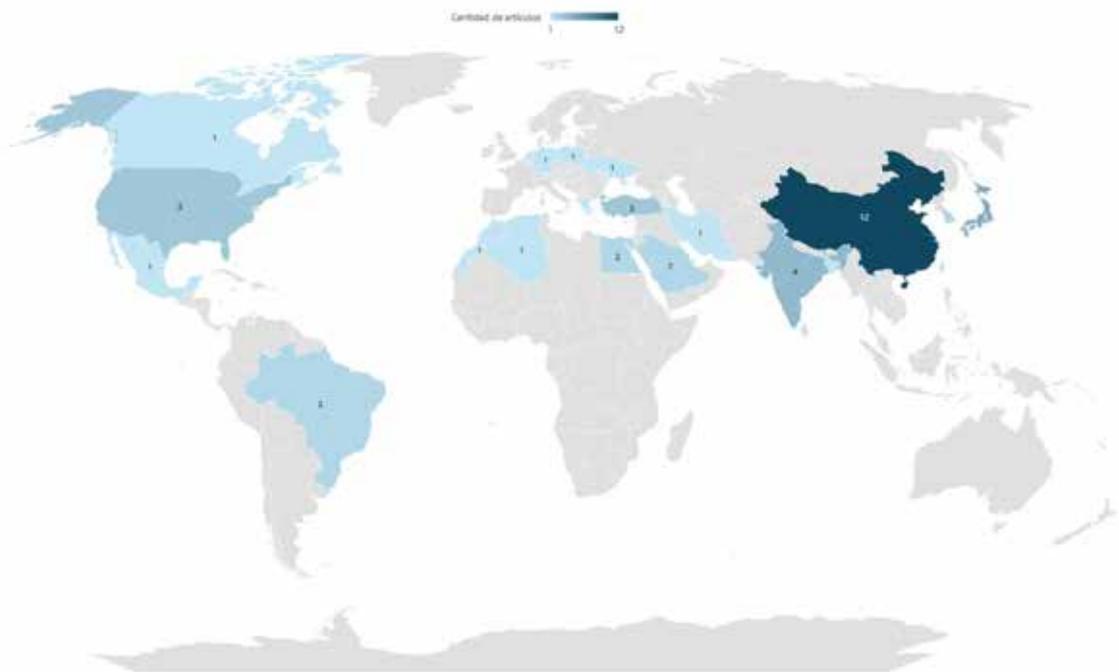


Tras la búsqueda de artículos, la mayoría de estos se publicaron en el 2024

habiéndose encontrado 11, y en el año 2023, con 12 artículos (Figura 2).

Figura 3

Distribución de países de los artículos seleccionados sobre los efectos tóxicos de los plaguicidas sobre mamíferos terrestres

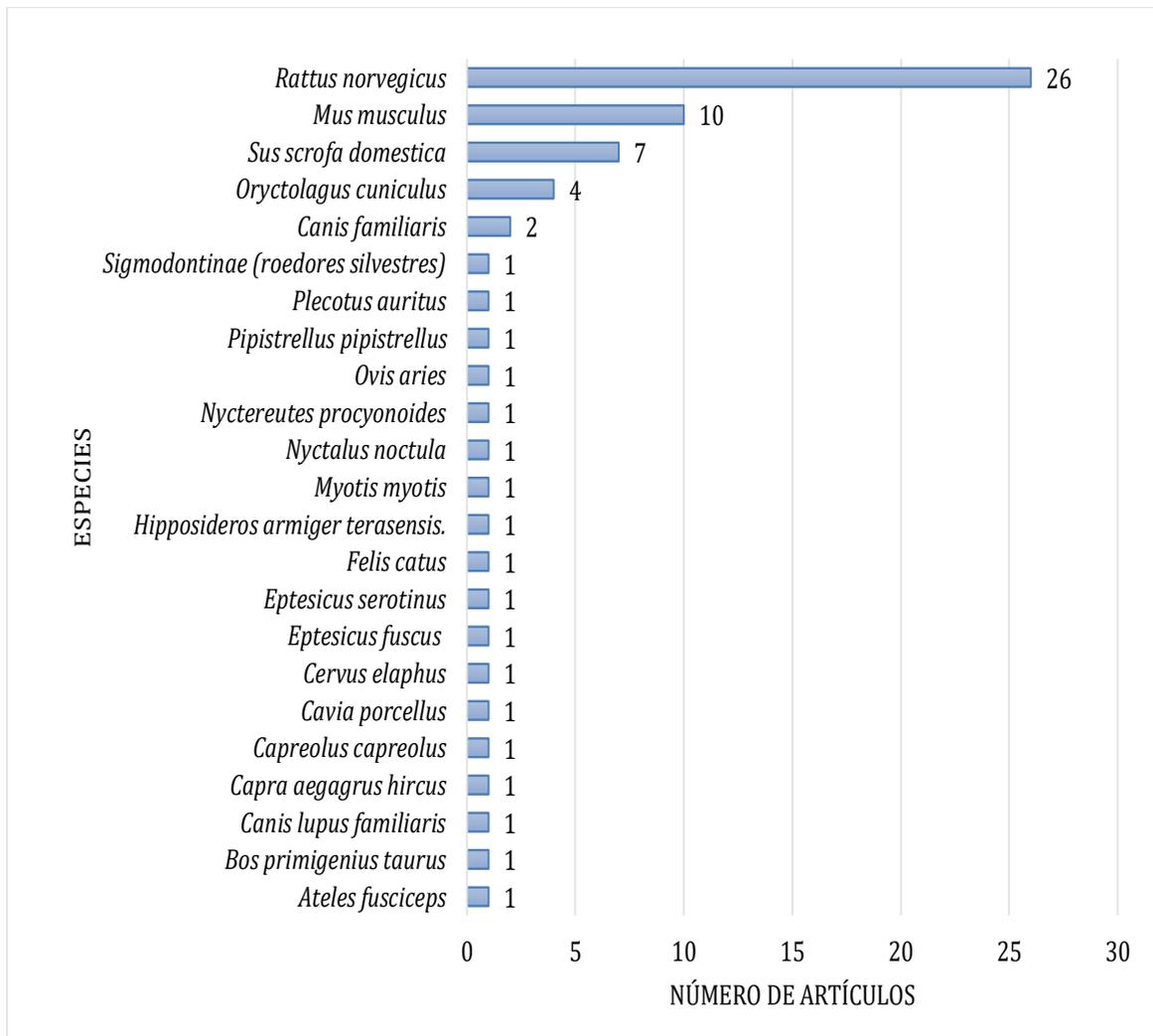


Según la distribución espacial de los artículos publicados, la mayoría de ellos se realizaron en Asia, teniendo

a China y Japón con mayor número de artículos publicados. Seguido de India, Estados Unidos y Turquía (Figura 3).

Figura 4

Efectos tóxicos de los plaguicidas sobre las especies más estudiadas de mamíferos terrestres

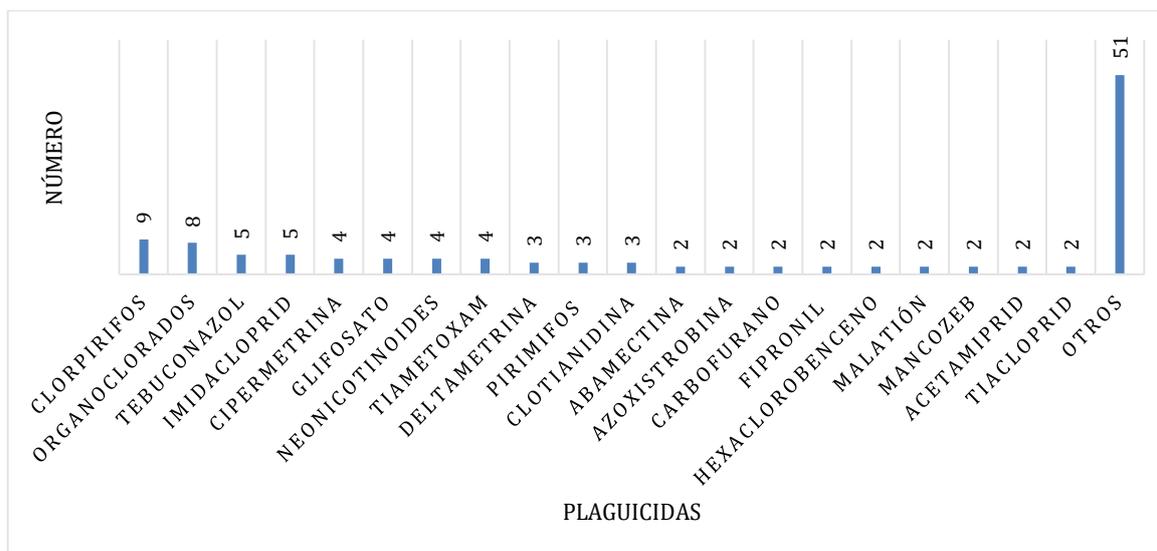


En los artículos revisados se han encontrado 23 especies, donde la mayoría eran ratones de laboratorio (*Rattus norvegicus*), habiéndose encontrado 26 estudios sobre este animal. Seguido de 10 investigaciones para *Mus musculus*, siete investigaciones sobre *Sus scrofa domestica*

y cuatro trabajos con *Oryctolagus cuniculus*. También, se encontraron especies de roedores silvestres (familia: Sigmodontinae), *Capreolus capreolus*, *Cervus elaphus*, *Mus musculus*, *Felis catus*, entre otros (Figura 4).

Figura 5

Número de artículos sobre los efectos tóxicos de los plaguicidas sobre mamíferos terrestres



Se han encontrado un total de 72 tipos de plaguicidas, siendo los más resaltantes: clorpirifos, organoclorados, tebuconazol, imidacloprid, cipermetrina,

glifosato, neonicotinoides, tiametoxam, deltametrina, pirimifos y clotianidina (Figura 5).

Tabla 3

Tipo de plaguicidas, concentraciones y efectos de los principales plaguicidas sobre mamíferos terrestres

Autores	Grupo Químico	Tipo de plaguicida	Concentración	Efectos
Zang <i>et al.</i> (2020); Mitra & Maitra (2018); Van Melis <i>et al.</i> (2024); Li <i>et al.</i> (2019); Zhang <i>et al.</i> (2020); Coremen <i>et al.</i> (2022); Fu <i>et al.</i> (2023); Moyer <i>et al.</i> (2018)	Organofosforados	Clorpirifos	3,0 mg	Reducción de la fertilidad
		Pirimifos	0,1414 mg	Supresión de la formación de es- perma.
		Forato oxon	0,01mg	Alteraciones en el comportamien- to sexual y reproductivo. Efectos adversos en el inicio de la pubertad.
Abass <i>et al.</i> (2023); Bouabdallah <i>et al.</i> (2022), Cao <i>et al.</i> (2024); Durom <i>et al.</i> (2024); Durom <i>et al.</i> (2024); Cao <i>et al.</i> (2024); Wang <i>et al.</i> (2019); Kaikai <i>et al.</i> (2023); Izumi <i>et al.</i> (2019)	Carbamatos	Etion etilen- bisditio carbamatos (EBDC)	1,1385 mg	Problemas en la producción y transporte de gametos. Ciclo reproductivo anormal Senescencia reproductiva prema- tura e infertilidad.
		Carbaryl	4,25 mg	Reducción significativa de la to- xicidad del carbofurano y menor daño en el hígado y el pulmón de las ratas.
		Metam sodio	15 mg	Impacto en la actividad de en- zimas hepáticas (CYP3A4 y CYP2B6).
		Mancozeb	8000 mg	Reducción del número total de bacterias y de la diversidad de la microbiota intestinal

Yonoichi <i>et al.</i> (2024)		Clotianidina	47,2 mg/L	Alteración de la composición de la microbiota intestinal, reduciendo la cantidad de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta y <i>Lactobacillus</i> .
Izumi <i>et al.</i> (2019); Ibrahim <i>et al.</i> (2023); Tonietto <i>et al.</i> (2022)	Neonicotinoides	Imidacloprid	127,9 mg/L	Cambios comportamentales, como un aumento en la actividad locomotora y alteraciones en la capacidad de aprendizaje y memoria. Reducción de la hemoglobina Disrupción de la función celular en las células de Leydig, incluyendo reducción de la viabilidad celular, desorganización del citoesqueleto, daño mitocondrial y alteraciones lisosomales.
Li <i>et al.</i> (2023)		Tiametoxam Clotianidina	1 mg/L 5 mg/L	Afectan la absorción de energía y el metabolismo de lípidos.
Al-Nakhle <i>et al.</i> (2024)		Bifentrina	0,00545 mg/kg	Daño de la expresión de miARN hepáticos en las ratas machos.
Zhou <i>et al.</i> (2023); Shuklan <i>et al.</i> (2023); Bouabdallah <i>et al.</i> (2022)	Piretroides	Cipermetrina	75 mg/kg	Provocan cambios en el peso de los órganos como el embrión.
Izumi <i>et al.</i> (2019)		Deltametrina	1 mg/kg	Altera la actividad neuronal y puede inducir a convulsiones.

La Tabla 4 nos señala el tipo de plaguicida empleado y sus efectos en diversas especies de mamíferos terrestres.

Tabla 4
Especie de mamífero, tipo de plaguicida utilizado y efecto tóxico

Referencia	País	Especie de mamífero	Tipo de plaguicida	Efecto
Zhang <i>et al.</i> (2020)	China	<i>Mus musculus</i>	Clorpirifos	Estrés oxidativo lo cual proporciona la muerte de espermatozoides.
Sevim <i>et al.</i> (2024)	Turquía	<i>Rattus norvegicus</i>	Glifosato Cloruro de clormecuat Pirimifos Tebuconazol Clorpirifos Deltametrina	Alteraciones en los niveles de miARN.

Ghasemnejad-Berenji <i>et al.</i> (2021)	Irán	<i>Rattus norvegicus</i>	Clorpirifos Deltametrina Acetamiprid Abamectina Kresoxim-metil	Afectando su comportamiento locomotor Capacidad de aprendizaje y memoria Disminución de los niveles de antioxidantes no enzimáticos en el tejido testicular Impactado notablemente de los niveles de FRAP y GSH
Li <i>et al.</i> (2019)	China	<i>Rattus norvegicus</i>	Clorpirifos	Disminución en la cantidad y calidad del esperma Inhibición de la actividad de la AchE Reducción de los niveles de hormonas reproductivas Daño oxidativo en los testículos Inhibición de enzimas clave en la espermatogénesis

Discusión

El uso intensivo de pesticidas en la agricultura moderna ha aumentado considerablemente la exposición ambiental y el riesgo de intoxicación en mamíferos, tanto silvestres como domésticos. La acumulación de pesticidas en los ecosistemas perjudica la salud de diversas especies, incluyendo a mamíferos que son indicadores críticos de la salud ambiental (Hallmann *et al.*, 2017; Sánchez, 2024). Debido a las similitudes fisiológicas con los humanos, los mamíferos son modelos adecuados para estudiar el impacto potencial de los pesticidas en la salud humana (Singh *et al.*, 2024). Investigaciones recientes han mostrado que la exposición a bajos niveles de pesticidas puede provocar varios efectos tóxicos, como alteraciones neurológicas, hepáticas y reproductivas (Moyer *et al.*, 2018).

Los avances en biología molecular, como el análisis de perfiles de miRNA y estudios “ómicos”, han mejorado la comprensión de los mecanismos

subyacentes de la toxicidad de los pesticidas, identificando biomarcadores sensibles y específicos de daño tóxico (Mesnage *et al.*, 2021). La creciente preocupación pública y científica ha resultado en regulaciones más estrictas sobre el uso de pesticidas y un aumento en la financiación para investigaciones ecotoxicológicas (Kolianchuk *et al.*, 2023). La exposición crónica a pesticidas ha sido asociada con la disminución de poblaciones de mamíferos y otros animales, contribuyendo a la pérdida de biodiversidad, por lo que estos estudios son esenciales para informar políticas y prácticas agrícolas más seguras y sostenibles (Beketov *et al.*, 2013).

Se ha identificado que *R. norvegicus* es ampliamente utilizada en investigaciones toxicológicas debido a su similitud fisiológica con los seres humanos, su fácil disponibilidad, su ciclo de vida corto y su capacidad para representar diversas enfermedades y condiciones (Habotta *et al.*, 2023; Yonoichi *et al.*, 2024). En esta línea, Li *et al.* (2019) registraron que estos animales

experimentan alteraciones en la motilidad y cantidad de espermatozoides, además de presentar deformaciones morfológicas por efecto de los plaguicidas. Por otro lado, Martin *et al.* (2019) evaluaron el impacto de tiametoxam, junto con pesticidas como prosulfuron y acibenzolar. De manera similar, Izumi *et al.* (2019) analizaron los efectos de otros compuestos, incluidos deltametrina, glufosinato y metilcarbamoil.

Además, estudios recientes han empleado *R. norvegicus* para evaluar plaguicidas específicos. Shuklan *et al.* (2023) estudiaron los efectos de la cipermetrina, Cao *et al.* (2024) investigaron el carbofurano, y Kaikai *et al.* (2023) se centraron en el metam sodio.

La toxicidad de los compuestos Etion etilenbisditiocarbamatos (EBDC), carbaryl y metam sodio demuestran efectos perjudiciales en la microbiota intestinal de los mamíferos, reduciendo significativamente el número total de bacterias y la diversidad microbiana, esta reducción puede comprometer la salud intestinal, afectando la digestión, la absorción de nutrientes y la inmunidad general del organismo (Abass *et al.*, 2023). Es por ello que la disminución de la diversidad microbiana y del número total de bacterias es una consecuencia crítica, que puede llevar a disbiosis intestinal y afectar negativamente la salud gastrointestinal y sistémica (Kaikai *et al.*, 2023)

La clotianidina, a una concentración de 47,2 mg/L, altera significativamente la microbiota intestinal de los mamíferos, reduciendo microorganismos productores de ácidos

grasos de cadena corta (AGCC) y *Lactobacillus*. Los AGCC son esenciales como fuente de energía para las células del colon y en la regulación del metabolismo e inflamación. Por su parte, la disminución de *Lactobacillus*, conocidos por sus propiedades probióticas, puede debilitar la barrera intestinal y la inmunidad, aumentando la vulnerabilidad a infecciones y enfermedades gastrointestinales (Yonoichi *et al.*, 2024). El imidacloprid, a una concentración de 127,9 mg/L, causa cambios comportamentales, incluyendo un aumento en la actividad locomotora y alteraciones en la capacidad de aprendizaje y memoria, estos efectos neurológicos sugieren una acción directa o indirecta sobre el sistema nervioso central, posiblemente a través de la modulación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (Izumi *et al.*, 2019). Además, reduce los niveles de hemoglobina, lo que podría llevar a anemia y una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (Ibrahim *et al.*, 2023).

En las células de Leydig, responsables de la producción de testosterona, el imidacloprid causa disrupción funcional, reduciendo la viabilidad celular, desorganizando el citoesqueleto, dañando mitocondrias y alterando lisosomas, estos efectos celulares pueden traducirse en problemas reproductivos y desequilibrios hormonales (Tonietto *et al.*, 2022). La exposición a tiametoxam, incluso a concentraciones bajas como 1 mg/L, y a clotianidina a 5 mg/L, afecta notablemente la absorción de energía y el metabolismo de los lípidos en mamíferos, interfieren con la capacidad del organismo para metabolizar y almacenar grasas, lo que podría tener implicaciones metabólicas significativas,

el metabolismo lipídico es crucial para mantener la homeostasis energética y la función celular adecuada (Li *et al.*, 2023).

La bifentrina, a una concentración de 0,00545 mg/kg, altera significativamente la expresión de microARN (miARN) hepáticos en ratas macho. Estas pequeñas moléculas de ARN no codificante desempeñan un papel crucial en la regulación postranscripcional de la expresión génica, y su disrupción puede impactar de manera profunda la función hepática al estar involucradas en procesos vitales como el metabolismo, la proliferación celular y la respuesta al estrés (Al-Nakhle *et al.*, 2024). La cipermetrina, administrada a 75 mg/kg, provoca cambios significativos en el peso de los órganos, incluyendo el embrión, este efecto es particularmente preocupante debido a la implicación en el desarrollo prenatal, por lo que los cambios en el peso de los órganos pueden indicar toxicidad y estrés en los tejidos, afectando el crecimiento y el desarrollo normal del embrión (Shuklan *et al.*, 2023). Durante el desarrollo prenatal puede resultar en teratogenicidad, alteraciones en la organogénesis y posibles defectos congénitos (Zhou *et al.*, 2023). La deltametrina, a una dosis de 1 mg/kg, altera la actividad neuronal y puede inducir convulsiones en mamíferos, este piretroide actúa sobre el sistema nervioso central al modificar la función de los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que resulta en una hiperexcitabilidad neuronal (Izumi *et al.*, 2019).

El clorpirifos es un plaguicida perteneciente a la familia de los organofosforados, y es utilizado para controlar plagas de insectos en diferentes cultivos; asimismo este producto

no se elimina fácilmente en altas precipitaciones, debido a que al ser un plaguicida hidrofóbico la persistencia en los sedimentos hídricos puede ocasionar toxicidad a diferentes seres vivos (Eaton *et al.*, 2008, Holguín *et al.*, 2020). Además, este producto es enriquecido en las plantas e ingresa a la circulación a través de la cadena alimentaria, es por eso que se realiza una exposición *in vitro* con *R. norvegicus* a través del clorpirifos, el cual va a ocasionar efectos toxicológicos como inflamación, apoptosis, daño a la barrera intestinal y la difusión metabólica en esta especie (Betancourt & Carr, 2004; Ray *et al.*, 2010; Fu *et al.*, 2023). Asimismo, este plaguicida afecta a la reproducción de *R. norvegicus* explicando que en el laboratorio se le proporcionó alimentación de una dieta normal y en una dieta saturada en grasas y expuestas a una concentración clorpirifos de 3,0 mg/kg del peso corporal (Jinwang *et al.*, 2019). Esto nos indica que el clorpirifos afecta a los espermatozoides, las hormonas séricas, el estrés oxidativo en los testículos y la actividad enzimática relacionada con la espermatogénesis (Zhang *et al.*, 2020).

El clorpirifos tiene una capacidad limitada para inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE), pero cuando experimenta desulfuración oxidativa, se convierte en su metabolito activo, el oxon-clorpirifos, que se une de manera irreversible a la AChE, inhibiendo de manera potente (Wołejko *et al.*, 2022). Esto conduce a la acumulación de acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que provoca una sobreestimulación de sus receptores tanto muscarínicos como nicotínicos (Sandoval-Herrera *et al.*, 2022). A pesar de que la neurotoxicidad aguda del clorpirifos está asociada a la inhibición de la acetilcolinesterasa,

se ha observado deterioro cognitivo y motor en ratas, mucho tiempo después de una exposición inicial, sugiriendo mecanismos distintos a la mera inhibición de AChE (Li *et al.*, 2019).

Conclusión

Se han identificado 72 tipos de plaguicidas, destacando clorpirifos, organoclorados, tebuconazol, imidacloprid, cipermetrina, glifosato, neonicotinoides, tiametoxam deltametrina, pirimifos y clotianidina, entre otros. La mayoría de los estudios se han centrado en la rata de laboratorio (*R. norvegicus*), seguidos por el cerdo doméstico (*S. scrofa domestica*) y conejo (*O. cuniculus*).

China y Japón lideran en la cantidad de artículos publicados sobre los efectos tóxicos de los plaguicidas en mamíferos. De igual manera, la exposición a bajos niveles de plaguicidas puede causar efectos tóxicos neurológicos, hepáticos y reproductivos en mamíferos.

Esto subraya la importancia de evaluar el impacto de los pesticidas en la salud humana, especialmente dado su uso intensivo en la agricultura. El clorpirifos es mayormente estudiado porque causa daño reproductivo y neurológico, destacando su transformación en oxon-clorpirifos.

Referencias

- Abass, K., Reponen, P., Anyanwu, B., & Pelkonen, O. (2023). Inter-species differences between humans and other mammals in the in vitro metabolism of carbofuran and the role of human CYP enzymes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 102, 104243. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104243>
- Agarwal, A., Prajapati, R., Singh, O. P., Raza, S. K., & Thakur, L. K. (2015). Pesticide residue in water—a challenging task in India. *Environmental Monitoring and Assessment*, 187, 54. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4287-y>
- Akter, L., Kobir, A., Nasrin, M., Siddiqi, N. H., Pervin, M., & Karim, M.R. (2023). Effects of exposure to imidacloprid contaminated feed on the visceral organs of adult male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30, 103684. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103684>
- Al-Nakhle, H., El-Tokhy, A., Eltahir, H., Almuayrifi, M., Abouzied, M., Abdelaal, K., & Albadrani, M. (2024). Assessing the toxicity of pesticides exposure on hepatic miRNA-target gene alterations in rat liver tissues via molecular and integrated network bioinformatics analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 274, 116211. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116211>
- Aznar, R., Sánchez-Brunete, C., Albero, B., Moreno-Ramón, H., & Tadeo, J. (2016). Pyrethroids levels in paddy field water under Mediterranean conditions: measurements and distribution modelling. *Paddy and Water*

- Environment*, 15(2), 307-316. <https://doi.org/10.1007/s10333-016-0550-2>
- Badii, M., Hernández, S., & Guerrero, S. (2015). Efecto de los plaguicidas en pequeños mamíferos: Implicaciones de sustentabilidad. *Cultura Científica y Tecnológica*, 30, 333. <http://revistas.uacj.mx/ojs/index.php/culcyt/article/view/353>
- Bak, A., Kozik, V., Kozakiewicz, D., Gajcy, K., Strub, D. J., Swietlicka, A., Stepankova, S., Imramovsky, A., Polanski, J., Smolinski, A., & Jampilek, J. (2019). Novel Benzene-based carbamates for AChE/BChE inhibition: synthesis and ligand/structure-oriented SAR Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1524. <https://doi.org/10.3390/ijms20071524>
- Bano, F., & Mohanty, B. (2020). Thyroxine modulation of immune toxicity induced by mixture pesticides mancozeb and fipronil in mice. *Life sciences*, 240, 117078. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117078>
- Beketov, M., Kefford, B., Schäfer, R., & Liess, M. (2013). Pesticides reduce regional biodiversity of stream invertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(27), 11039-11043. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1305618110>
- Betancourt, A., & Carr, R. (2004). The effect of chlorpyrifos and chlorpyrifos-oxon on brain cholinesterase, muscarinic receptor binding, and neurotrophin levels in rats following early postnatal exposure. *Toxicological Sciences*, 77(1), 63-71. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh003>
- Bouabdallah, N., Mallem, L., Abdenmour, C., Chouabia, A., & Tektak, M. (2022). Toxic impacts of a mixture of three pesticides on the reproduction and oxidative stress in male rats. *Journal of animal behaviour and biometeorology*, 10, 2204-2204. <http://dx.doi.org/10.31893/jabb.22004>
- Cano, A., Cerna, E., Ceballos, A., & Ochoa, Y. (2023). Detección y cuantificación de plaguicidas en heces de *Cynomys mexicanus* en colonias de dos estados del norte de México. *Acta universitaria*, 33, e3865. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0188-6266202300100150&script=sci_arttext
- Cao, N., Zong, X., Guo, X., Chen, X., Nie, D., Huang, L., & Pang, S. (2024). The adsorption effects of biochar on carbofuran in water and the mixture toxicity of biochar-carbofuran in rats. *Chemosphere*, 350, 140992. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140992>
- Capella, R., Guida, Y., Loretto, D., Weksler, M., & Meire, R. O. (2023). Occurrence of legacy organochlorine pesticides in small mammals from two mountainous National Parks in southeastern Brazil. *Emerging*

- Contaminants*, 9(2), 100211. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405665023000094?via%3Dihub>
- Carr, R., Chambers, H., Guarisco, J., Richardson, J., Tang, J., Chambers, J. (2001). Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on open-field behavior in juvenile rats. *Toxicological Sciences*, 59, 260-267. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11158719/>
- Coremen, M., Turkeyilmaz, I.B., Us, H., Us, A.S., Celik, S., Ozel, A.E., Bulan, O.K. & Yanardag, R. (2022). Lupeol inhibits pesticides induced hepatotoxicity via reducing oxidative stress and inflammatory markers in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 164, 113068.
- Costa, L. (2018). Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicological Sciences*, 162, 24-35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
- Deng, F., Sun, J., Dou, R., Yu, X., Wei, Z., Yang, C., Zeng, X., & Zhu, L. (2020). Contamination of pyrethroids in agricultural soils from the Yangtze River Delta, China. *Science of The Total Environment*, 731, 139181. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896972032698X>
- Durom, E.G., Aneasha, V.A., Kumar, N.V.P., Azeez, A.B., Karikalan, M., Lingaraju, M.C., Parida, S., Telang, A.G., Singh, T.U. (2024). Prenatal exposure to ethion caused maternal and foetal toxicity in rats. *Reproductive Toxicology*, 126, 108607. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108607>
- Eaton, D., Daroff R., Autrup, H., Bridges, J., Buffle, P., Costa, L., Coyle, J., McKhann, G., Mobley, W., & Nadel, L. (2008). Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Critical Reviews in Toxicology*, 38, Suppl 2, 1-125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726789/>
- Elkattan, A.N., El-Saadany, S., Azzazy, M., Okda, T.M., Mamdouh, M., Ahmed, O., El-Far, A., ElKhayat, M., Albadrani, G.M., Al-Ghadi, M.Q., Abdel-Daim, M.M., & El Daous, H. (2024). Ameliorative effect of licorice extract against the detrimental effect of glyphosate-based pesticide: Toxicity and health. *Heliyon*, 10, e31623. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31623>
- Fu, H., Haozhen, L., Yao, G, Yinfeng, C, Peng, T, Jun, B., Zhaolai, D., Ying Y., & Zhenlong W. (2023). Chitosan Oligosaccharide alleviates and removes the toxicological effects of organophosphorus pesticide chlorpyrifos residues. *Journal of Hazardous Materials*, 446, 130669. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130669>
- Ghasemnejad-Berenji, M., Nemati, M., Pourheydar, B., Gholizadeh, S., Karimipour, M., Mohebbi, I., &

- Jafari, A. (2021). Neurological effects of long-term exposure to low doses of pesticides mixtures in male rats: Biochemical, histological, and neurobehavioral evaluations. *Chemosphere*, 264, 128464. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004565352032659X>
- Gong, C., Chen, S., Tang, Y., Chen, H., Xie, J., Lv, Y., Shen, Z., Zhu, Y., Wang, S., Ge, S.R., & Zhao, J. (2024). Effects of organochlorine pesticides on human and rat 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 activity: Structure-activity relationship and *in silico* docking analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 240, 106510.
- Goulson, D. (2013). An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *Journal of Applied Ecology*, 50(4), 977-987. <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1365-2664.12111>
- Habotta, O., Ateya, A., Saleh, R., & El-Ashry, E. (2023). Thiamethoxam evoked neural oxido-inflammatory stress in male rats through modulation of Nrf2/NF-kB/iNOS signaling and inflammatory cytokines: Neuroprotective effect of Silymarin. *Neurotoxicology*, 96, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.03.004>
- Hallmann, C. A., Sorg, M., Jongejans, E., Siepel, H., Hoffland, N., Schwan, H., ... & De Kroon, H. (2017). More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas. *PloS one*, 12(10), e0185809. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185809>
- Hilton, G. M., Adcock, C., Akerman, G., Baldassari, J., Battalora, M., Casey, W., & Lowit, A. (2022). Rethinking chronic toxicity and carcinogenicity assessment for agrochemicals project (ReCAAP): A reporting framework to support a weight of evidence safety assessment without long-term rodent bioassays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 131, 105160. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105160>
- Hirasawa, K., Abe, J., Nagahori, H., & Kitamoto, S. (2022). Prediction of the human pharmacokinetics of epyrifenacil and its major metabolite, S-3100-CA, by a physiologically based pharmacokinetic modeling using chimeric mice with humanized liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 439, 115912. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115912>
- Holguín, G., Marcela, L., Maheda, E., Cespedes, A., & Rondon, I. (2020). Toxicity assesement of chlorpyrifos in red-bellied pacu fingerlings (*Piaractus brachypomus*). *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 35, 815-829. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992019000400815

- Ibrahim, M. I., Ferreira, G. C. H., Venter, E. A., & Botha, C. J. (2023). Cytotoxicity, morphological and ultrastructural effects induced by the neonicotinoid pesticide, imidacloprid, using a rat Leydig cell line (LC-540). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *104*, 104310. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668923002521>
- Ilyushina, N., Goumenou, M., Stivaktakis, P.D., Vardavas, A.I., Masaltsev, G., Averianova, N., Dmitricheva, O., Revazova, Y., Tsatsakis, A.M., & Rakitskii, V. (2019). Maximum tolerated doses and erythropoiesis effects in the mouse bone marrow by 79 pesticides' technical materials assessed with the micronucleus assay. *Toxicology Reports*, *6*, 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.12.006>
- Izumi, H., Ishimoto, T., Yamamoto, H., & Mori, H. (2019). Bioluminescence imaging of Arc expression in mouse brain under acute and chronic exposure to pesticides. *Neurotoxicology*, *71*, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.12.003>
- Jinwang, L., Guofang, P., Fazheng, R., & Bing, F. (2019). Chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in rats could be partly relieved under high-fat diet. *Chemosphere*, *229*, 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.020>
- Kaczyński, P., Łozowicka, B., Perkowski, M., Zoń, W., Hrynko, I., Rutkowska, E., & Skibko, Z. (2021). Impact of broad-spectrum pesticides used in the agricultural and forestry sector on the pesticide profile in wild boar, roe deer and deer and risk assessment for venison consumers. *Science of the Total Environment*, *784*, 147215. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147215>
- Kaikai, N. E., Ba-M, S., Slimani, A., Dilagui, I., Hanchi, A. L., Soraa, N., & Ghanima, A. (2023). Chronic exposure to metam sodium-based pesticide in mice during adulthood elevated anxiety and depression-like behaviors: Involvement of serotonergic depletion and gut microbiota dysbiosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *98*, 104066. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104066>
- Kobir, M.A., Siddiqi, M.N.H., Islam, M.A., Akter, L., Hasan, I., Pervin, M., & Karim, M.R. (2023). Acute and chronic effects of lambda-cyhalothrin-contaminated feed exposure on the liver and testes of adult male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Emerging Animal Species*, *8*, 100029. <https://doi.org/10.1016/j.eas.2023.100029>
- Kolianchuk, Y., Prodanchuk, M., & Jaksch, A. (2023). Combined reproductive and developmental toxicity study of pesticide abamectin on male and female Wistar Hannover rats. *Reproductive Toxicology*, *122*, 108487. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

- S0890623823001612?dgcid=rss_sd_all
- Li, L., Liang, H., Zhao, T., Liu, Y., Yan, S., & Zhu, W. (2022). Differential effects of thiamethoxam and clothianidin exposure on their tissue distribution and chronic toxicity in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 366, 110149. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110149>
- Li, H., Jiao, Y., Li, L., & Jiao, X. (2023). Research progress and trend of effects of organophosphorus pesticides on aquatic organisms in the past decade. *Comparative Biochemistry And Physiology. Toxicology & Pharmacology*, 271, 109673. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109673>
- Li, J., Pang, G., Ren, F., & Fang, B. (2019). Chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in rats could be partly relieved under high-fat diet. *Chemosphere*, 229, 94-102. [10.1016/j.chemosphere.2019.05.020](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.020)
- Liu, C., Liu, Z., Fang, Y., Du, Z., Yan, Z., Yuan, X., Dai, L., Yu, T., Xiong, M., Tian, Y., Li, H., Li, F., Zhang, J., Meng, L., Wang, Z., Jiang, H., & Zhang, Z. (2022). Exposure to the environmentally toxic pesticide maneb induces Parkinson's disease-like neurotoxicity in mice: A combined proteomic and metabolomic analysis. *Chemosphere*, 308, 136344. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136344>
- Martin, T., Thompson, H., Thorbek, P., & Ashauer, R. (2019). Toxicokinetic-toxicodynamic modeling of the effects of pesticides on growth of *Rattus norvegicus*. *Chemical Research in Toxicology*, 32(11), 2281-2294. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.chemrestox.9b00294>
- Mesnage, R., Mahmud, N., Mein, C., & Antoniou, M. (2021). Alterations in small RNA profiles in liver following a subchronic exposure to a low-dose pesticide mixture in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 353, 20-26. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427421008481?via%3Dihub>
- Miller, C., Sánchez, E., Mucio, S., Mendoza, J., & León, M. (2009). Los contaminantes ambientales bifenilos policlorinados (PCB) y sus efectos sobre el sistema nervioso y la salud. *Salud mental*, 32(4), 335-346. <https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0185-3325200900400009>
- Mitra, A., & Maitra, S. K. (2018). Reproductive toxicity of organophosphate pesticides. *Annals of Clinical Toxicology*, 1, 1004. <https://www.remedypublications.com/open-access/reproductive-toxicity-of-organophosphate-pesticides-1072.pdf>
- Moncayo, V., Rivas, B., Guerrero, S., Zúñiga, G., & Magaña, J. (2017). Análisis de la movilidad de pesticidas en los suelos de la región centro-sur del estado de

- Chihuahua. *Revista Biológico Agropecuaria Tuxpan*, 5, 9-17. <https://www.revistabioagro.mx/index.php/revista/article/view/104/121>
- Moyer, R., McGarry Jr, K., Babin, M., Platoff Jr, G., Jett, D., & Yeung, D. (2018). Kinetic analysis of oxime-assisted reactivation of human, Guinea pig, and rat acetylcholinesterase inhibited by the organophosphorus pesticide metabolite phorate oxon (PHO). *Pesticide biochemistry and physiology*, 145, 93-99. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004835751730250X?via%3Dihub>
- Mukai, K., Fujimori, T., Anh, H. Q., Fukutani, S., Kunisue, T., Nomiya, K., & Takahashi, S. (2021). Extractable organochlorine (EOCl) and extractable organobromine (EOBr) in GPC-fractionated extracts from high-trophic-level mammals: Species-specific profiles and contributions of legacy organohalogen contaminants. *Science of The Total Environment*, 756, 143843. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720373745?via%3Dihub>
- Mullins, R. J., Xu, S., Pereira, E. F., Pescrille, J. D., Todd, S. W., Mamczarz, J., ... & Gullapalli, R. P. (2018). Prenatal exposure of guinea pigs to the organophosphorus pesticide chlorpyrifos disrupts the structural and functional integrity of the brain. *Neurotoxicology*, 48, 9-20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X15000200?via%3Dihub>
- Park, J., Lee, H., Kweon, J., Park, S., Ham, J., Bazer, F.W., & Song, G. (2024). Mechanisms of female reproductive toxicity in pigs induced by exposure to environmental pollutants. *Molecules and Cells*, 47, 100065. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100065>
- Rajan, D., Mohan, K., Rajarajeswaran, J., Dharmaraj, D., Thanigaivel, S., & Zhang, S. (2024). Toxic effects of organophosphate pesticide monocrotophos in aquatic organisms: A review of challenges, regulations and future perspectives. *Environmental Research*, 244, 117947. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117947>
- Ray, A., Liu, J., Ayoubi, P., Pope, C. (2010). Dose-related gene expression changes in forebrain following acute, low-level chlorpyrifos exposure in neonatal rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248, 144-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946483/>
- Rui, Y., Wu, X., Ma, B., & Xu, Y. (2018). Immobilization of acetylcholinesterase on functionalized SBA-15 mesoporous molecular sieve for detection of organophosphorus and carbamate pesticide. *Chinese Chemical Letters*, 29, 1387-1390. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.10.033>

- Sánchez, F. (2024). The rise of systemic insecticides and their environmental repercussions. *Earth Systems and Environmental Sciences. Encyclopedia of the Anthropocene* (pp.111-117). Elsevier. Dellasala, D.A., & Goldstein, M.I. (eds.).
- Sandoval-Herrera, N., Castillo, J. P., Ching, M. E. A., Faure, P. A., & Welch Jr, K. (2023). Non-destructive methods to assess pesticide exposure in free-living bats. *Science of The Total Environment*, 870, 162011. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162011>
- Schanzer, S., Koch, M., Kiefer, A., Jentke, T., Veith, M., Bracher, F., ... & Müller, C. (2022). Analysis of pesticide and persistent organic pollutant residues in German bats. *Chemosphere*, 305, 135342. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653522018355>
- Sevim, C., Tsatsakis, A., Taghizadehghalehjoughi, A., Ozkaraca, M., Kara, M., Genc, S., ... & Ozcagli, E. (2024). Investigation of the miRNA levels changes to acceptable intake dose pesticide mixture exposure on rat mesentery and pancreas. *Chemosphere*, 349, 140712. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140712>
- Shuklan, P., Raj, A., Chauhan, K., Madan, P., & Rani, S. (2023). Systematic toxicity of cypermethrin and alterations in behavior of albino rats. *ACS omega*, 8(16), 14766-14773. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00817>
- Singh, T. B., Kaur, M., Tyagi, D., Ahmad, I., Kaur, G., Afzal, S. M., & Jauhar, M. (2024). An evidence based comprehensive review on thiacloprid, a pesticide residue, induced toxicity: Unveiling hazard to human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 110, 104532. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2024.104532>
- Sun, J., Li, J., Wang, Y., Qu, J., Bi, F., Xiang, H., ... & Huan, Y. (2023). Astaxanthin protects oocyte maturation against cypermethrin-induced defects in pigs. *Theriogenology*, 209, 31-39. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X23002303?via%3Dihub>
- Sun, Y., Liang, Y., Yang, L., Long, D., Wang, H., & Wu, Y. (2022). Long-term low-dose exposure of permethrin induces liver and kidney damage in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23, 46. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00586-2>
- Terry, A., Beck, W., Warner, S., Vandenhuerk, L., & Callahan, P. (2012). Chronic impairments in spatial learning and memory in rats previously exposed to chlorpyrifos or diisopropylfluorophosphate. *Neurotoxicology and Teratology*, 34, 1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024239/>
- Tonietto, B. D., Laurentino, A. O. M., Costa-Valle, M. T., Cestonaro, L.

- V., Antunes, B. P., Sates, C., & Arbo, M. D. (2022). Imidacloprid-based commercial pesticide causes behavioral, biochemical, and hematological impairments in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *94*, 103924. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103924>
- Undiano, E., Chávez, S., Mederos, P., Ayala, M., & Monroy-Noyola, A. (2024). Cu²⁺-dependent stereoselective hydrolysis of a chiral organophosphonothioate insecticide for domestic mammals' sera and its albumins. *Food and Chemical Toxicology*, *155*, 112408. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112408>
- van Melis, L.V.J., Peerdeman, A.M., Huiberts, E.H.W., van Kleef, R.G.D.M., de Groot, A., & Westerink, R.H.S. (2024). Effects of acute insecticide exposure on neuronal activity *in vitro* in rat cortical cultures. *Neurotoxicology*, *102*, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.04.004>
- Wang, C.L., Li, P., Liu, B., Ma, Y.Q., Feng, J.X., Xu, Y.N., Liu, L., & Li, Z.H. (2024). Decrypting the skeletal toxicity of vertebrates caused by environmental pollutants from an evolutionary perspective: From fish to mammals. *Environmental Research*, *255*, 119173. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119173>
- Wang, G., Wang, J., Zhu, L., Wang, J., Li, H., Zhang, Y., Liu, W., & Gao, J. (2017). Oxidative damage and genetic toxicity induced by DBP in earthworms (*Eisenia fetida*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, *74*(4), 527-538. <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0451-4>
- Wang, K., Peng, X., Zuo, Y., Li, Y., & Chen, M. (2016). Molecular cloning, expression pattern and polymorphisms of nadph-cytochrome p450 reductase in the bird cherry-oat aphid *Rhopalosiphum padi* (L.). *PLoS ONE*, *11*(4), e0154633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154633>
- Wang, Z., Brooks, B. W., Zeng, E. Y., & You, J. (2019). Comparative mammalian hazards of neonicotinoid insecticides among exposure durations. *Environment international*, *125*, 9-24. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018330988>
- Wilhelm, C.M., Snider, T.H., Babin, M.C., Platoff Jr., G.E., Jett, D.A., & Yeung, D.T. (2018). Evaluating the broad-spectrum efficacy of the acetylcholinesterase oximes reactivators MMB4 DMS, HLö-7 DMS, and 2-PAM Cl against phorate oxon, sarin, and VX in the Hartley guinea pig. *Neuro Toxicology*, *68*, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.07.014>
- Wolejko, E., Łozowicka, B., Jabłońska-Trypuć, A., Pietruszyńska, M., & Wydro, U. (2022). Chlorpyrifos occurrence and toxicological risk assessment: a review. *International*

- journal of environmental research and public health*, 19(19), 12209. <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/12209>
- Worek, F., Aurbek, N., Wetherell, J., Pearce, P., Mann, T., & Thiermann, H. (2018). Inhibition, reactivation and aging kinetics of highly toxic organophosphorus compounds: pig versus minipig acetylcholinesterase. *Toxicology*, 244(1), 35-41. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X07007494?via%3Dihub>
- Wu, C. H., Lin, C. L., Wang, S. E., & Lu, C. W. (2020). Effects of imidacloprid, a neonicotinoid insecticide, on the echolocation system of insectivorous bats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 163, 94-101. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357519304705>
- Yang, K. J., Lee, J., & Park, H. L. (2020). Organophosphate Pesticide Exposure and Breast Cancer Risk: A Rapid Review of Human, Animal, and Cell-Based Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 5030. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145030>
- Yang, C., Lim, W., & Song, G. (2021). Mechanisms of deleterious effects of some pesticide exposure on pigs. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 175, 104850. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104850>
- Yonoichi, S., Hirano, T., Hara, Y., Ishida, Y., Shoda, A., Kimura, M., & Hoshi, N. (2024). Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on mouse intestinal microbiota under unpredictable environmental stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 482, 116795. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X23004349?via%3Dihub>
- Zhang, W., Cao, J., Zhang, S., & Wang, C. (2016). Effect of earthworms and arbuscular mycorrhizal fungi on the microbial community and maize growth under salt stress. *Applied Soil Ecology*, 107, 214-223. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2016.06.005>
- Zhang, X., Cui, W., Wang, K. E., Chen, R., Chen, M., Lan, K., ... & Lan, X. (2020). Chlorpyrifos inhibits sperm maturation and induces a decrease in mouse male fertility. *Environmental Research*, 188, 109785. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109785>
- Zhong, H., Kim, Y., Smith, C., Robinson, B., & Dickinson, N. (2017). Seabird guano and phosphorus fractionation in a rhizosphere with earthworms. *Applied Soil Ecology*, 120, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2017.08.006>
- Zhou, Y. J., Qiao, Q. F., Wang, L. Q., Sheng, T. Y., Cui, M. X., Chen, Q. D., & Zhang, Y. X. (2023). Toxicity mechanism of peri-implantation pesticide

beta-cypermethrin exposure
on endometrial remodeling in
early pregnant mice. *Toxicology*,
489, 153497. [https://doi.
org/10.1016/j.tox.2023.153497](https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153497)

Zhu, S., Wang, H., Jiang, W., Yang,
Z., Zhou, Y., He, J., Qiu, J.,

& Hong, Q. (2019). Genome
analysis of carbaryl-degrading
strain *Pseudomonas putida* XWY-
1. *Current Microbiology*, 76, 927-
929. [https://doi.org/10.1007/
s00284-019-01637-4](https://doi.org/10.1007/s00284-019-01637-4)