

GLIFOSATO: EL HERBICIDA QUE ENVENENA AL PLANETA

GLYPHOSATE: THE HERBICIDE THAT POISONS THE PLANET

Miguel Juárez Tecua(1,2),
María Eugenia Castro(2),
Bouzid Gassoumi(3),
Francisco J. Melendez(4)

ISSN 2448-5829

<https://orcid.org/0009-0004-0972-941X>
<https://orcid.org/0000-0003-1716-7707>
<https://orcid.org/0000-0002-7913-7768>
<https://orcid.org/0000-0002-5796-0649>

Fecha de recepción: 6 de Junio 2024
Fecha de revisión: 10 de diciembre 2024
Fecha de publicación: 20 de enero 2025
Folio: A11N13.25/931

- 1Estudiante de Maestría en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP
- 2Centro de Química del Instituto de Ciencias, ICUAP, BUAP, 72570, Puebla, México
- 3Laboratory of Advanced Materials and Interfaces (LIMA), Faculty of Science, University of Monastir, 5000, Monastir, Tunisia
- 4Laboratorio de Química Teórica, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, 72570, Puebla, México
(222) 2295500 ext. 2830 y 7739
miguel.juarez@alumno.buap.mx*
mareug.castro@correo.buap.mx*
gassoumibouzid2016@gmail.com
francisco.melendez@correo.buap.mx

Resumen

El glifosato es el herbicida más utilizado en el mundo, desde su introducción al mercado en la década de los 70's su consumo ha ido en aumento, principalmente en cultivos de soya y maíz transgénicos a nivel mundial. Este aumento trae como consecuencia una exposición masiva del glifosato al medio ambiente. Diferentes estudios han demostrado la capacidad del glifosato para penetrar en el suelo, favoreciendo la erosión y filtración en aguas tanto superficiales como profundas, contaminando no solo a los mantos acuíferos, sino también a la fauna acuática y a los subsuelos. Los calix[n]arenos (CX-[n]) destacan por su capacidad de ser anfitriones o receptores de moléculas mediante interacciones no-covalentes, por lo que se utilizan principalmente como nanotransportadores. En este artículo, se informa sobre el estado actual del glifosato como contaminante ambiental y el estudio de calix[n]arenos para su remoción, mediante el uso de la química computacional.

Palabras clave: Glifosato, herbicida, contaminación, calix[n]arenos, química computacional.

Abstract

Glyphosate is the most used herbicide in the world. Since its introduction to the market in the decade of the 70s, its consumption has been increasing, mainly in transgenic soybean and corn crops worldwide. This increase results in the massive exposure of glyphosate to the environment. Different studies have demonstrated the ability of glyphosate to penetrate the soil, favoring erosion and filtration in both surface and deep waters, contaminating not only the aquifers but also the aquatic fauna and subsoil. Calix[n]arenes (CX-[n]) stand out for their ability to be hosts or receptors of molecules through non-covalent interactions, which is why they are mainly used as nanocarriers. This article talks about how glyphosate is currently affecting the environment and how computational chemistry can be used to study calix[n]arenes as a way to get rid of it.

Keywords: Glyphosate, herbicide, pollution, calix[n]arenes, computational chemistry.

Historia del glifosato

El glifosato es una sal, isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina, tiene un peso molecular de 169.07 g/mol, su presentación comercial en solución es clara, viscosa y de color ambarino, con olor a amina y un punto de fusión de 200 °C. En agua presenta una solubilidad de 1050 g/L (25 °C, pH 4.3), pero es insoluble en disolventes orgánicos comunes como acetona, etanol y xileno (NCBI et al., 2023).

Durante la década de los 70's, el Dr. John Franz, recién transferido al departamento de agricultura de la empresa Monsanto en Estados Unidos de América, empezó a investigar compuestos que sirvieran como potenciales agentes descalcificadores. Cerca de 100 compuestos análogos al ácido aminometilfosfónico (AMPA) fueron sintetizados, de los cuales dos compuestos mostraron actividad herbicida: el glifosato y el ácido aminometilfosfónico (ATMP). Fue así que por primera vez en 1970, Monsanto sintetizó al glifosato y fue introducido al mercado en 1974, con el nombre de "Roundup". Por su hallazgo, Franz recibió la Medalla Nacional de Tecnología en 1987 y la Medalla Perkin en Química Aplicada en 1990 (Dill, G. et al., 2010). Posteriormente, en 1996, Monsanto introdujo una línea de semillas genéticamente modificadas (transgénicas), resistentes al glifosato bajo la marca "Roundup ready", lo que incrementó las ventas en Estados Unidos y popularizó el uso de semillas transgénicas y glifosato en todo el mundo (Dill, G. M. et al., 2010).

Glifosato a nivel mundial

El glifosato se utiliza en todo el mundo como herbicida de tipo foliar, no selectivo y de amplio espectro, ingresando a la planta a través de las hojas en lugar de las raíces. Desde su introducción al mercado y con el desarrollo de cultivos genéticamente modificados su uso en todo el mundo ha aumentado en más de un 1,500%, principalmente en el cultivo de maíz, algodón y soya (CONAHCYT et al., 2020).

Actualmente, se utilizan alrededor de

600,000 a 750,000 toneladas al año de glifosato en el mundo y se espera que para el año 2025 la cantidad aumente a las 900,000 toneladas (Maggi, F. et al., 2020) (Figura 1).

La contaminación por herbicidas es un problema global. Sin embargo, según (Lajmanovich, R. et al. 2023), el 95% de los cultivos transgénicos se concentran en China, Estados Unidos, Canadá, Brasil y Argentina. Por mencionar algunos ejemplos, en Argentina, la provincia de Santa Fe se destaca como la principal productora de soya transgénica, enfrentando niveles elevados de contaminación por glifosato en ríos. Incluso, estudios han encontrado residuos de glifosato en el tejido muscular de peces destinados al consumo humano (Lajmanovich, R. et al. 2023).

En Brasil, se reportó la presencia de glifosato en muestras de aire de zonas urbanas con concentraciones promedio de 1.006 µg/m³. Esta cantidad se considera muy alta y representa un riesgo significativo para la salud humana y el medio ambiente (Souza et al. 2019).



Figura 1. Imagen de un tractor que rocía herbicidas en campos de hortalizas (CONAHCYT et al., 2020).

Glifosato en México

En México, diferentes informes indican que el glifosato se utiliza en la agricultura industrial en cantidades entre 1.5 y 4.3 kg/ha. Desde la década de 1980, el glifosato también se ha utilizado como desecante en cultivos anuales de maíz, frijol, cebada, avena, papa, trigo, lentejas y garbanzos para acelerar y sincronizar la muerte de las plantas (COFEPRIS et al., 2020).

Por otro lado, México no es autosuficiente en la producción de maíz amarillo, por lo que el 45% de su maíz es importado de

Estados Unidos de América, país que consume anualmente el 19% del consumo total global estimado de glifosato y alrededor del 90% de su producción es transgénica (CIMA et al., 2020).

También se ha encontrado en el suelo y el agua potable de las ciudades de Hopelchén, Campeche, y en los embalses artificiales de Chiapas, algunos de los cuales se encuentran ubicados en áreas naturales protegidas (ANP) (Ruiz-Toledo, J. et al., 2014) (Figura 2).

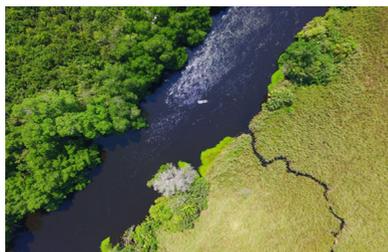


Figura 2. Fotografía panorámica de la reserva de la biósfera La Encrucijada en Chiapas (CO-NANP et al., 2020).

Mecanismo de acción del glifosato

La fitotoxicidad del glifosato se debe al bloqueo del complejo enzimático 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) en la vía metabólica del shikimato (Figura 3a)), presente en los cloroplastos de la célula vegetal. El shikimato, anión del ácido shikímico, se une al sustrato natural del complejo, el fosfoenolpiruvato (PEP), actuando como precursor en la síntesis de aminoácidos esenciales: tirosina (TIR), fenilalanina (PHE) y triptófano (TRP). Estos aminoácidos son posteriormente utilizados en la producción de proteínas estructurales, enzimas, así como en sustancias importantes para la defensa de las plantas como fitoalexinas, fenoles, auxinas, antocianinas y lignina (Maqueda, C. et al., 2017) (Figura 3 b)). Esta vía metabólica sólo ocurre en plantas, algunas bacterias y hongos. El glifosato también puede reducir la fotosíntesis al inhibir la biosíntesis de la clorofila, los ácidos

grasos y los aminoácidos (Ramírez, M. F., 2014).

Las semillas resistentes al glifosato han sido modificadas genéticamente para expresar el gen CP4 de *Agrobacterium* sp., el cual codifica la EPSPS. Esta enzima tiene una estructura diferente a la EPSPS nativa de la planta. La diferencia clave es que la EPSPS de *Agrobacterium* sp. es insensible o menos sensible al glifosato en comparación con la EPSPS de las plantas no modificadas genéticamente. Por lo tanto, cuando se aplica glifosato sobre cultivos genéticamente modificados que expresan esta enzima, la planta puede continuar produciendo aminoácidos esenciales, mientras que la maleza y otras plantas sensibles al glifosato no pueden hacerlo (Funke, T. et al., 2009) (Figura 3 c)).

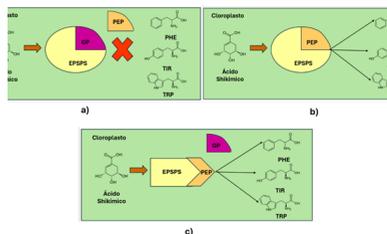


Figura 3. Vía metabólica de shikimato a) Síntesis afectada por glifosato (GP), b) Síntesis natural de aminoácidos y c) Síntesis modificada genéticamente resistente al glifosato.

Impacto ambiental

Los herbicidas que contienen glifosato tienen la capacidad de contaminar el suelo, el agua y los alimentos en el área donde se esparcen. Esta relación entre el glifosato y el medio ambiente es compleja y varía de un tipo de suelo a otro. El glifosato es altamente soluble en agua, pero también tiene la capacidad de unirse al suelo bajo ciertas condiciones, particularmente a suelos con arcillas, los cuales tienen alto contenido de silicatos de aluminio (Ruiz-Toledo, J. et al., 2014). Por lo tanto, puede eliminarse rápidamente de suelos comunes o durar más de un año en suelos con un alto contenido de arcilla. Incluso cuando se une a las partículas del suelo, puede disolverse nuevamente con el agua de lluvia en presencia de fosfatos (Humphries, D. et al., 2005).

Por otro lado, la lluvia transporta partículas de suelo que contienen glifosato a las aguas superficiales, donde se absorben por los sedimentos o se disuelven (Rendon-von Osten, J. & Dzul-Caamal, R., 2017) (Figura 4).



Figura 4. Ciclo de los pesticidas en el medio ambiente (El diario, Madrid, et al., 2023).

Estructuras de glifosato en el medio ambiente

El glifosato como gas existe principalmente en tres formas: la estructura con carga neutra (NE) que predomina en el 90% de las moléculas, mientras que las dos estructuras de zwitterión posibles (con carga negativa en el grupo carboxilato (ZWC) y con carga negativa en el grupo fosfato (ZWP)) solo están presentes en el 5%, debido a que requieren altos niveles de energía para existir (Fliss, O. et al., 2021) (Figura 5).

En disolución, la formación de diferentes estructuras de glifosato depende principalmente de dos factores: el pH y la concentración de sales en la disolución. En aguas dulces de riego y agua potable (con baja concentración de sales) con un pH entre 5 y 7, existe como zwitterión (ZWP). En aguas saladas (con alta concentración de sales) de cauces de ríos, con un pH entre 7 y 9, existe como anión con carga -1 (AN-1), mientras que por encima de un pH de 9, en agua de mar, se encuentra la forma de anión con carga -3 (AN-3). El anión con carga -2 (AN-2) solo existe en agua dulce (baja concentración de sales) y con valores de pH entre 7 y 9 (Peixoto, M. M. et al., 2015) (Figura 5).

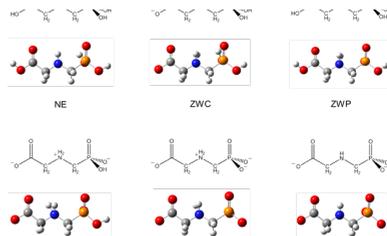


Figura 5. Estructuras de glifosato en el medio ambiente en gas y en disolución.

Nanoestructuras y glifosato

Se han reportado estudios experimentales y teóricos donde se utilizaron diferentes nanoestructuras de carbono para atrapar glifosato. En 2017, de Oliveira y col. investigaron la absorción de glifosato utilizando nanocajas de boro nitrógeno B₁₂N₁₂ mediante cálculos DFT, obteniendo una energía de adsorción de -53.97 kcal/mol (de Oliveira, O. V. et al., 2017) (Figura 6 a)).

En 2018, Ashwin y col. emplearon calix[4]arenos funcionalizados con grupos terbutilo en el borde superior y dopados con nanopartículas de Fe para detectar la presencia de glifosato en disolución a través de experimentos de fluorescencia, obteniendo resultados positivos en la detección de glifosato (Ashwin, B. et al., 2018) (Figura 6 b)).

En 2020, Diel y col. utilizaron nanotubos de carbono funcionalizados con grupos COOH dopados con nanopartículas de Fe para remover glifosato de una matriz acuosa mediante procesos de adsorción, logrando una remoción del 86% (Diel, J. C. et al., 2021) (Figura 6 c)).

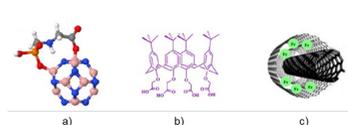


Figura 6. Nanoestructuras de carbono utilizadas para la remoción de glifosato: a) Nanocaja de boro nitrógeno, b) Calix[4]areno funcionalizado y c) Nanotubo de carbono (de Oliveira, O. V. et al., 2017; Ashwin, B. et al., 2018; Diel, J. C. et al., 2021).

Modelando Calix[n]arenos

Entre los compuestos macrocíclicos, los calixarenos (CX[n]) son probablemente los más prometedores para su aplicación en el área de complejos anfitrión-huésped (host-guest complexes). Su disponibilidad sintética, baja toxicidad y presencia de anillos reactivos son características que los hacen relevantes dentro de la química supramolecular. Son derivados de la condensación de fenoles y aldehídos formados por un número de unidades variable, que puede estar entre 4 y 20 unidades, aunque los calix[n]arenos de 4, 5, 6, 7 y 8 unidades son los más comunes (Böhmer, V. & Shivanyuk, A., 2000) (Figura 7 a)). Pueden existir en una conformación que recuerda a una canasta o un jarrón; de hecho, el nombre calixareno se deriva de un tipo de jarrón griego llamado cálix (Fulton, D. A. & Stoddart, F., 2001) (Figura 7 b)).

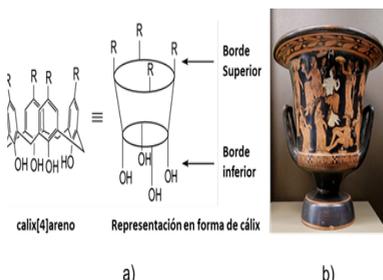


Figura 7. Comparación entre a) la estructura del calix[4]areno y b) un cálix usado en la antigua Grecia (Yousaf, A. et al., 2003; Google, s.f.).

Los calix[n]arenos tienen la capacidad de actuar como receptores de una variedad de especies huésped (guest). Pueden interactuar con sustratos orgánicos neutros, catiónicos y aniónicos, así como con iones metálicos. Para el reconocimiento y detección de moléculas se emplean calix[n]arenos funcionalizados, que contienen distintos grupos funcionales capaces de generar interacciones de tipo T-catión, electrostáticas, puentes de hidrógeno, entre otras, formando complejos estables (Gassoumi, B. et al., 2021a).

Es decir, los calix[n]arenos funcionalizados actúan como sensores moleculares, ya que poseen una estructura superficial específica con propiedades químicas interfaciales, con diferentes formas de cavidades, para facilitar la estabilización del complejo anfitrión-huésped (host-guest complex) (Gassoumi B. et al., 2021b).

A través de la distribución de la densidad electrónica en las moléculas es posible conocer diferentes propiedades, como los sitios reactivos propensos a ataques nucleofílicos (regiones en color azul) o electrofílicos (regiones en color rojo), o los sitios susceptibles de llevar a cabo interacciones intermoleculares (regiones en color amarillo y verde), analizando el mapa del potencial electrostático molecular (MEP) (Figura 8 a)). Otras propiedades topológicas que dependen de la densidad electrónica son los puntos críticos de enlace y los caminos de enlace, conceptos relacionados con el enlace químico a través de la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM). Además, la estabilidad de una molécula o complejo depende en gran medida del tipo de enlaces o interacciones entre los átomos que la conforman.

La representación gráfica de interacciones no-covalentes (NCI) y el mapa de gradiente de densidad reducida (RDG) (Figuras 8 b) y c)) permite entender cómo las interacciones no-covalentes entre la molécula anfitrión (host) y las moléculas huésped (guest) estabilizan a este tipo de complejos, explicando su gran capacidad de adsorción (Gassoumi, B. et al., 2022a, Gassoumi, B. et al., 2022b, Gassoumi, B. et al., 2022c).

Actualmente, nuestro grupo de investigación estudia las propiedades fisicoquímicas de la molécula de glifosato y su interacción con calix[n]arenos con $n = 4, 6$ y 8 , usando métodos de la química computacional, a fin de proponer alternativas para la remoción de glifosato del medio ambiente (Figura 8).

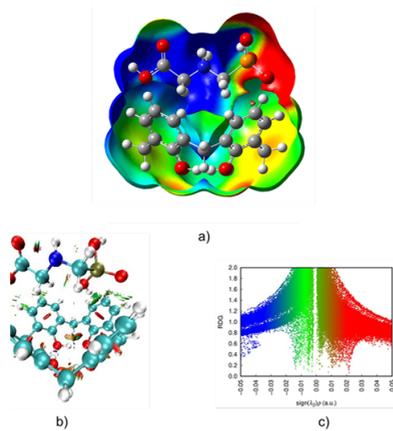


Figura 8. a) Mapa del potencial electrostático molecular (MEP) del complejo CX[4]-glifosato, b) Gráfica de interacciones no-covalentes (NCI) del complejo CX[4]-glifosato y c) Mapa de gradiente de densidad reducida (RDG) de las interacciones no-covalentes del complejo CX[4]-glifosato. Los puentes de hidrógeno se visualizan en color azul, las interacciones de van der Waals en color verde y las repulsiones electrostáticas en color rojo.

Declaración de no Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Agradecimientos

MJT agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) por la beca de Maestría (CVU 1267115). Los autores agradecen al proyecto 100256733-VIEP2024 de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP), al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) y al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 (SEP, PRODEP).

Referencias

Ashwin, B. C. M. A., Saravanan, C., Stalin, T. Muthu, P. & Rajagopal, S. (2018). FRET based solid state luminescent sensor for glyphosate using calixarene grafted ruthenium (II) bipyridine doped silica nanoparticle. *ChemPhysChem*. 19. 2768. doi: 10.1002/cphc.201800447.

Böhmer, V. & Shivanyuk, A. (2000). Calixarenes in self-assembly phenomena, in *Calixarenes in Action*, Imperial College Press, London Eds., 203–240, doi: 10.1002/chem.200305633.

CIMA (2020). Importaciones y exportaciones de maíz. Página web: https://www.cima.aserca.gob.mx/work/models/cima/pdf/ci_ie/2020/Importaciones/y/exportaciones_maiz_240620. (último acceso 29 de enero de 2024).

COFEPRIS (2020). Lista de evaluación de inocuidad caso por caso de los organismos genéticamente modificados (OGM). Página web: <https://www.conacyt.gob.mx/cibiogem/images/cibiogem/sistemanacional/registro/lista-evaluacion-inocuidad-181-portal.pdf> (último acceso 29 de enero de 2024).

CONAHCYT (2020). Expediente científico sobre el glifosato y los cultivos GM. Página web: <https://conahcyt.mx/expediente-cientifico-sobre-el-glifosato-y-los-cultivos-gm/> (último acceso 29 de enero de 2024).

CONANP (2020). Programa de manejo reserva de la biosfera la encrucijada Chiapas. Página web: www.conanp.gob.mx/datos_abiertos/DGCD/50.pdf (último acceso 29 de enero de 2024).

De Oliveira, O. V., dos Santos, J. D., Silva, J. C. F., Luciano, T. C., Junior, M. F. F. & Franca, E. F. (2017). Theoretical Investigations of the Herbicide Glyphosate Adsorption on the B12N12 Nanocluster. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. 9, 3, 175-180. doi: 10.17807/orbital.v9i3.991

Diel, J. C., Franco, D. S. P., dos Santos, S. N., Pereira, H. A., Moreira, K.

S., de L. Burgo, T. A., Foletto, L. E. & Dotto, G. L. (2021). Carbon nanotubes impregnated with metallic nanoparticles and their application as an adsorbent for the glyphosate removal in an aqueous matrix. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 9, 2213-3437. doi: 10.1016/j.jece.2021.105178.

Dill, G. M., Sammons, R. D., Feng, P. C. C., Kohn, F., Kretzmer, K., Mehrsheikh, A., Bleeke, M., Honegger, J. L., Farmer, D., Wright, D. & Hauptfear, E. A. (2010). Glyphosate: Discovery, Development, Applications, and Properties. In *Glyphosate Resistance in Crops and Weeds*, Nandula Editorial, 319–325. doi: 10.4236/as.2013.44028.

ElDiario.es (2023) Revista Ecologista nº96, de Ecologistas en Acción. Edición de periódicos, Madrid. Página web: https://www.eldiario.es/opinion/zona-critica/plaguicidas-agua-consumo-humano_129_9895813.html (último acceso 29 de enero de 2024).

Fliss, O., Essalah, K. & Fredj, B. A. (2021). Stabilization of glyphosate zwitterions and conformational/tautomerism mechanism in aqueous solution: insights from ab initio and density functional theory-continuum model calculations. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 23. 46. doi: 10.1039/D1CP03161A.

Fulton, D. A. & Stoddart J. F. (2001) Neoglycoconjugates based on cyclodextrins and calixarenes, *Bioconjugate Chemistry*. 12, 655-672. doi:10.1021/bc0100410.

Funke, T. Yang, Y. Han, H. Healy-Fried, M. Olesen, S. Becker, A. & Schönbrunn, E. (2006). Structural basis of glyphosate resistance resulting from the double mutation Thr97 Ile and Pro101 Ser in 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 281(51), 38412-38419. doi:10.1074/jbc.M608512200.

Gassoumi, B., Ezzahra, B. F., Ghalla, H., & Chaabane, R. B. (2021a). Possibility of Complexation of the Calix[4]Arene Molecule with the Polluting Gases: DFT and NCI-RDG Theory. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.93838.

Gassoumi, B., Mohamed, F. E., Castro, M.E., Melendez, F.J., Karayel, A. L. Nouar, F.,

Ghalla, H., Özkınalı, S., Kovalenko, V. I., Chaabane, R. B. & Ouada, B. H. (2021b). In silico exploration of O-H...X2+ (X = Cu, Ag, Hg) interaction, targeted adsorption zone, charge density iso-surface, O-H proton analysis and topographic parameter theory for calix[6]arene and calix[8]arene as model, *Journal of Molecular Liquids*. 334. doi:10.1016/j.molliq. 116127.

Gassoumi, B., Echabaane, M., Mohamed, F. E., Nouar, L., Madi, F., Karayel, A., Ghalla, H., Castro, M. E., Melendez, F. J., Özkınalı, S., Rouis, A. & Chaabane, R. B. (2022a). Azo-methoxy-calix[4]arene complexes with metal cations for chemical sensor applications: Characterization, QTAIM analyses and dispersion-corrected DFT- computations, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 264. doi:10.1016/j.saa.2021.120242.

Gassoumi, B., Mehri, A., Hammami, H., Castro, M. E., Karayel, A., Özkınalı, S., Melendez, F. J., Nouar, L., Madi, F., Ghalla, H., Chaabane, R. B., & Ouada, H. B. (2022b). Spectroscopic characterization, host-guest charge transfer, Hirshfeld surfaces, AIM-RDG and ELF study of adsorption and chemical sensing of heavy metals with new derivative of Calix [4]quinone: A DFT-D3 computation. *Materials Chemistry and Physics*. 278, doi:10.1016/j.matchemphys.2021.125555.

Gassoumi, B., Dlala, N. A., Echabaane, M., Ghalla, H., Zhou, Y., Castro, M. E., Melendez, F. J., Leila, N., Madi, Fatiha. & Chaabane, R. B. (2022c). Adsorption of toxic and non-toxic metals with new model of CX[4]: Experimental and computational investigation, Spectroscopic, QTAIM, and Antibacterial activity analyses. *Journal of Molecular Structure*. 1268. doi:10.1016/j.molstruc.2022.133618.

Humphries, D., Byrtus, G. & Anderson, A. M. (2005). Glyphosate residues In Alberta's atmospheric deposition, soils and surface waters. *Water Research Users Group Alberta Environment*. 10-20. Página web: <http://www3.gov.ab.ca/env/info/infocentre/publist.cfm> (último acceso 29 de enero de 2024).

Lajmanovich, R. C., Repetti, M. R., Boccioni, A. P. C., Michlig, M. P., Demonte, L., Attademo, A. M. & Peltzer, P. M. (2023). Cocktails of pesticide residues in *Prochilodus lineatus* fish of the Salado River (South America): First record of high concentrations of polar herbicides. *Science of the Total Environment*. 870. 162019. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.162019

Maggi, F., Cecilia, D., Tang, F. H. M. & McBratney, A. (2020). The global environmental hazard of glyphosate use. *Science of The Total Environment*. 137-167. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137167.

Maqueda, C., Undabeytia, T., Villaverde, J., & Morillo, E. (2017). Behaviour of glyphosate in a reservoir and the surrounding agricultural soils. *Science of the Total Environment*. 593–594, 787–795. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.202

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary CID 3496, Glyphosate, Página web: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate> (último acceso 29 de enero de 2024).

Peixoto, M. M., Bauerfeldt, F. G., Herbst, H. M., Pereira, S. M. & da Silva, O. C. (2015). Study of the Stepwise Deprotonation Reactions of Glyphosate and the Corresponding pKa Values in Aqueous Solution. *Journal of Physical Chemistry*. 119, 5241-5249. doi: 10.1021/jp5099552

Ramírez, M. F. (2021). El herbicida glifosato y sus alternativas. Serie Informes Técnicos IRET. 44. Universidad Nacional, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas, Heredia. 7. Página web: http://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/https://ipen.org/sites/default/files/documents/ser_ie_tecnica_44_glifosato_1_1.pdf. (último acceso 29 de enero de 2024).

Rendon- von Osten, J. & Dzul-Caamal, R. (2017). Glyphosate Residues in Groundwater, Drinking Water and Urine of Subsistence Farmers from Intensive Agriculture Localities: A Survey in Hopelchén, Campeche, Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14, 595-600. doi:10.3390/ijerph14060595

Ruíz-Toledo, J., Castro, R., Rivero-Pérez, N., Bello-Mendoza, R. & Sánchez, D. (2014). Occurrence of Glyphosate in water bodies derived from intensive agriculture in a tropical region of Southern Mexico, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 93. 289-293. doi: 10.1007/s00128-014-1328-0

Souza, M. G., da Silva, A. C. dos Santos, A. R. & Rigotto, R. M. (2019). Evaluation of the atmospheric contamination level for the use of herbicide glyphosate in the northeast region of Brazil. *Environmental Monitoring and Assessment*. 191, 604. doi: 10.1007/s10661-019-7764-x.

Yousaf, A., Hamid, A. S., Bunnori, M. N. & Ishola, A. A. (2015). Applications of calixarenes in cancer chemotherapy: facts and perspectives. *Drug Design, Development and Therapy*. 9, 2831-2838. doi:10.2147/DDDT.S83213