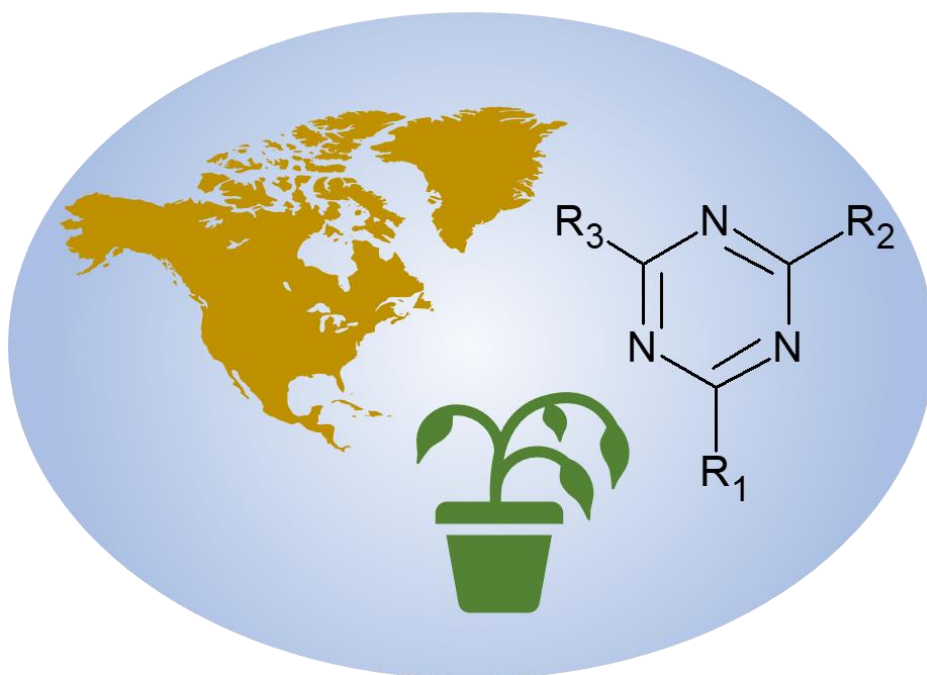


Área: Biología y Química

Triazinas, los herbicidas más usados alrededor del mundo: aspectos químicos y biológicos

Triazines, the most used herbicides around the world: chemical and
biological aspects



Estudiante de Posgrado Gabriela Antonio Isidro¹, Dra. Judith Amador-Hernández¹, Dra. Iliana Margarita de la Garza Rodríguez¹, Dra. Rosario Enríquez Rosado², Dr. Miguel Velázquez-Manzanares^{1*}

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, Coahuila.
²Instituto de Ecología, Universidad del Mar Campus Puerto Ángel, Puerto Ángel, Oaxaca.

Correo electrónico: miguel_velazquez@uadec.edu.mx, mvmiguel@hotmail.com

RESUMEN

En este trabajo, se hace una revisión bibliográfica de las triazinas, los herbicidas más utilizados en la actualidad, ya que están dirigidos a cultivos de gran importancia comercial como el maíz, trigo, sorgo, soja y caña de azúcar. En primera instancia, se presenta su estructura química y su clasificación a partir de ésta. Después, se describen sus propiedades fisicoquímicas más importantes, las cuales muestran tendencias que se asocian a sus diferencias estructurales y que condicionan su absorción, metabolismo y mecanismos de acción en plantas; esto a su vez permite comprender su toxicidad en diversos tipos de organismos, entre ellos el ser humano.

Palabras clave: herbicidas, triazinas, toxicidad.

ABSTRACT

This paper presents a review of triazines, the most widely used herbicides at present, since they are employed to protect crops of great commercial importance such as corn, wheat, sorghum, soybeans, and sugar cane. In first instance, the chemical structure and its classification are presented. Then, the most important physicochemical properties are described, which trends are associated with their structural differences, that also condition their absorption, metabolism, and action mechanisms in plants. This, in turn, allows to understand their toxicity in various types of organisms, including humans.

Key words: herbicides, triazines, toxicity.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la seguridad alimentaria es uno de los principales problemas que aquejan al ser humano alrededor del mundo. De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO, 2011), la seguridad alimentaria “se consigue cuando todas las personas, en todo momento, tienen acceso físico y económico a suficiente alimento, seguro y nutritivo, para satisfacer

sus necesidades alimenticias y sus preferencias, con el objeto de llevar una vida activa y sana”. En la búsqueda de tales condiciones, el ser humano ha recurrido a el uso de los plaguicidas, que son compuestos químicos destinados a controlar distintos tipos de plagas que interfieren en la producción agropecuaria y forestal, principalmente. De acuerdo a la plaga que controlan, se clasifican en insecticidas, herbicidas, acaricidas, fungicidas, nematocidas, rodenticidas, entre otros (CICOPLAFEST, 1991).

Los herbicidas son definidos como compuestos químicos usados mayormente para manipular y controlar vegetación indeseable en áreas de cultivo. También son muy utilizados en áreas urbanas como parques, jardines públicos o campos de golf para el control de malezas, así como en cuerpos de agua para controlar algas. Los efectos de los herbicidas dependen principalmente de su modo de acción y su método de aplicación. En general, pueden inhibir la división celular, la fotosíntesis o la producción de aminoácidos, así como mimetizar hormonas de crecimiento que alteran el desarrollo de las plantas. En cuanto a su modo de aplicación, puede ser por rociado sobre el follaje, en el suelo o en el agua de riego, lo que incide de distinta forma en los ecosistemas, afectando a los seres vivos que habitan en ellos, de acuerdo a la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América (US EPA, 2017).

Desde el descubrimiento de la actividad biológica de las primeras 4,6-dialquilamino-s-triazinas en la década de 1950's, este grupo de compuestos se reconocen como herbicidas eficientes en el control de distintos tipos de malezas. Actualmente, se usan en más de 50 cultivos y en más de 100 países alrededor del mundo. Tal es su importancia en el ámbito agroquímico, que han sido los compuestos prototipo para desarrollar nuevas tecnologías en torno a la aplicación pre-emergente de herbicidas, el uso de aditivos como surfactantes o aceites en las formulaciones comerciales, así como el desarrollo de granulados dispersos en agua. A nivel científico, su estudio ha permitido avances en el conocimiento de la

fotosíntesis de las plantas, la primera secuenciación genética para explorar la resistencia a los herbicidas o el descubrimiento de las primeras enzimas implicadas en su degradación química, por mencionar algunos ejemplos (LeBaron y col., 2008).

Actualmente, continúan las investigaciones en torno a la síntesis y aplicaciones de triazinas, en las que se reconoce un amplio espectro de actividad biológica no sólo como herbicidas, sino como anticancerígenos, antivirales, antimicrobianos y antifúngicos, entre otros (Baldaniya y Patel, 2009; Shah y col., 2014; Rao y col., 2016).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Desde el punto de vista químico, las triazinas son compuestos heterocíclicos nitrogenados, subdivididas a su vez en triazinas simétricas (1,3,5-triazinas) y asimétricas (triazinonas y triazolinonas). En la **Figura 1** se presenta la estructura química general de las triazinas simétricas o s-triazinas, donde R_2 y R_3 corresponden a grupos aminoalquilo.

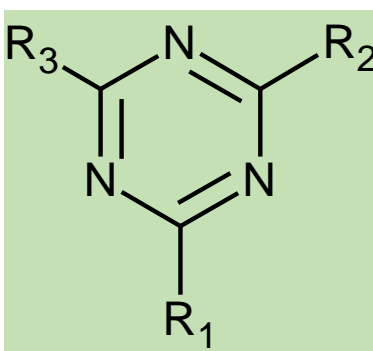


Figura 1. Estructura química general de las s-triazinas.

Dependiendo de la naturaleza del grupo R_1 , las s-triazinas se subdividen a su vez en clorotriazinas (-Cl), metoxitriazinas (-OCH₃), además de metilmercapto o metiltiotriazinas (-SCH₃). En la **Figura 2** se presentan las estructuras químicas de las s-triazinas más representativas, organizadas horizontalmente como series de compuestos análogos (mismos grupos R_2 y R_3); verticalmente, estos herbicidas se

encuentran organizados por subgrupos en la citada figura. Entre tales compuestos, la atrazina es, sin duda, el compuesto más representativo de todo el grupo.

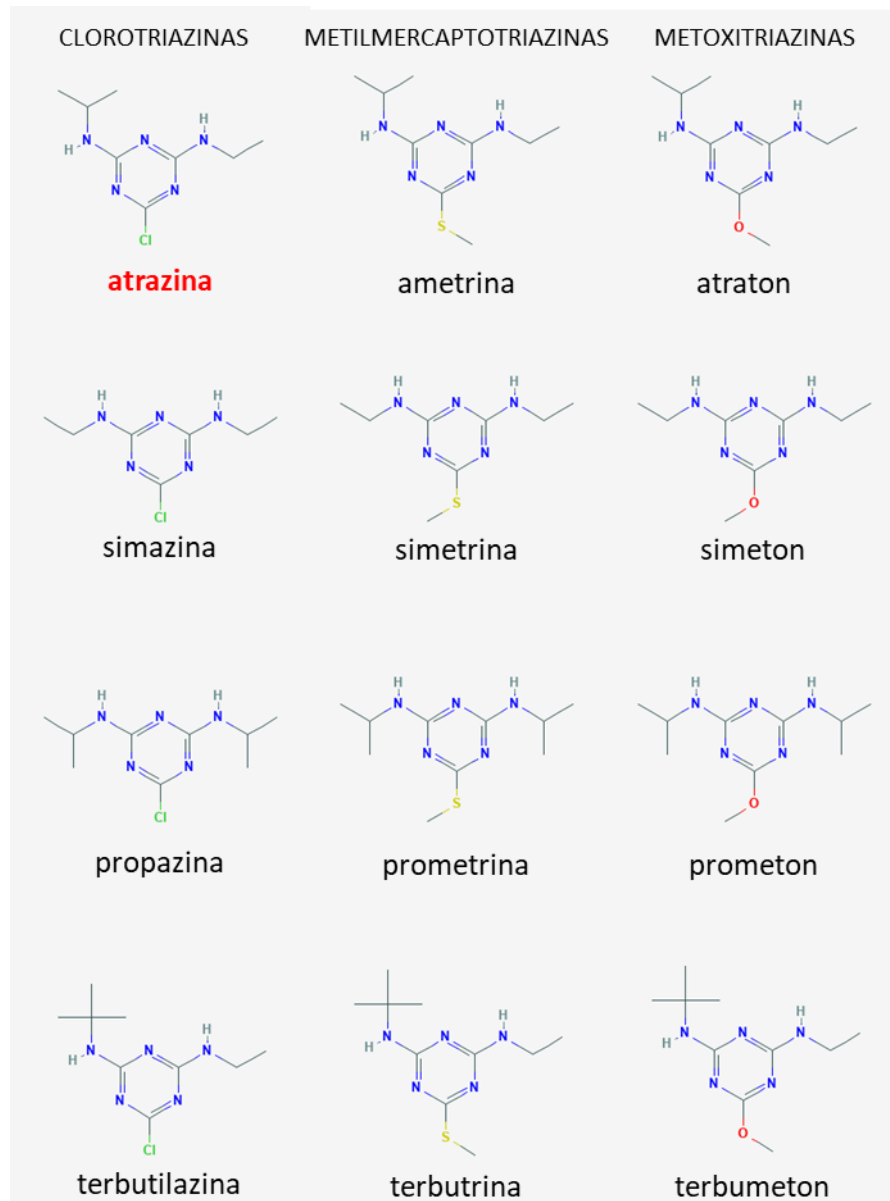


Figura 2. Estructuras químicas de algunas de las *s*-triazinas más representativas.

En cuanto a la estructura química de cada uno de estos compuestos y su actividad biológica como herbicida, pueden establecerse las siguientes generalidades (Müller, 2008):

- Para su función herbicida, es especialmente importante la presencia de al menos dos nitrógenos en el anillo del compuesto heterocíclico.
- Se requieren de uno a tres sustituyentes alquilo, especialmente de uno a cuatro átomos de carbono, enlazados a nitrógeno.
- La sustitución del átomo de cloro por un grupo funcional del tipo metoxilo o tiometilo, permite modificar la selectividad del compuesto en cuanto a su actividad herbicida.

Por otro lado, la estructura química de cada compuesto orgánico determina sus propiedades fisicoquímicas. Por ello, en cada serie de s-triazinas pueden reconocerse ciertas tendencias respecto a tales propiedades, obtenidas de varias bases de datos (PPDB, s.f.; NCB, s.f.; Comptox, s.f).

Así, en la **Figura 3** se representa gráficamente el \log_{10} de su solubilidad en agua, en mg/L. En general, las triazinas tienen una solubilidad de baja a parcial en un disolvente polar como el agua. En cada serie, la solubilidad más baja corresponde a la clorotriazina, mientras que en las dos primeras series (simazina y análogos, atrazina y análogos) la solubilidad más alta corresponde a la metiltiotriazina, mientras que en las dos últimas series (propazina y análogos, terbutilazina y análogos), la solubilidad más alta se identifica en la metoxitriazina.

Por otro lado, en la **Figura 4** se presentan los valores de pKa de las s-triazinas, cuyo valor corresponde a la función logarítmica negativa de la constante de equilibrio de disociación ácida en agua, a temperatura ambiente. Esta constante se asocia a la siguiente reacción general de disociación ácida:



donde *Tr* representa a una triazina.

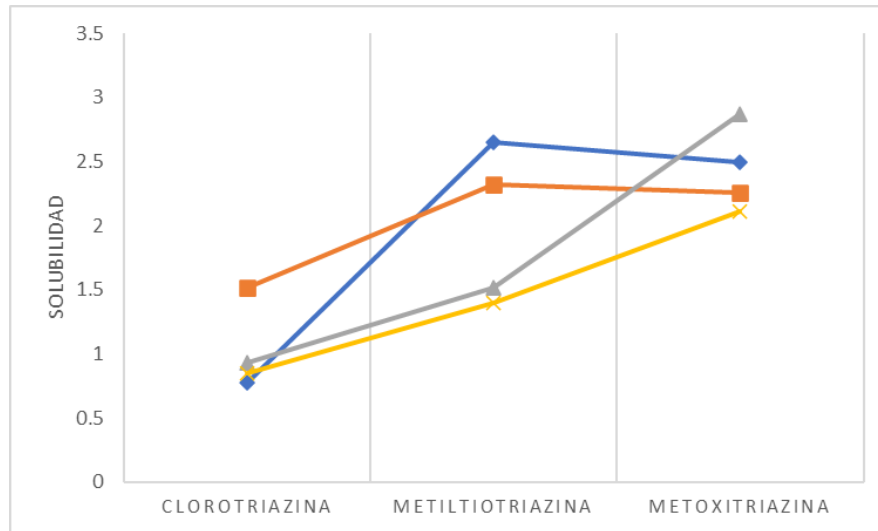


Figura 3. Log₁₀ de la solubilidad en agua (mg/L) de series de s-triazinas: (azul) simazina y análogos; (naranja) atrazina y análogos; (gris) propazina y análogos; (amarillo) terbutilazina y análogos.

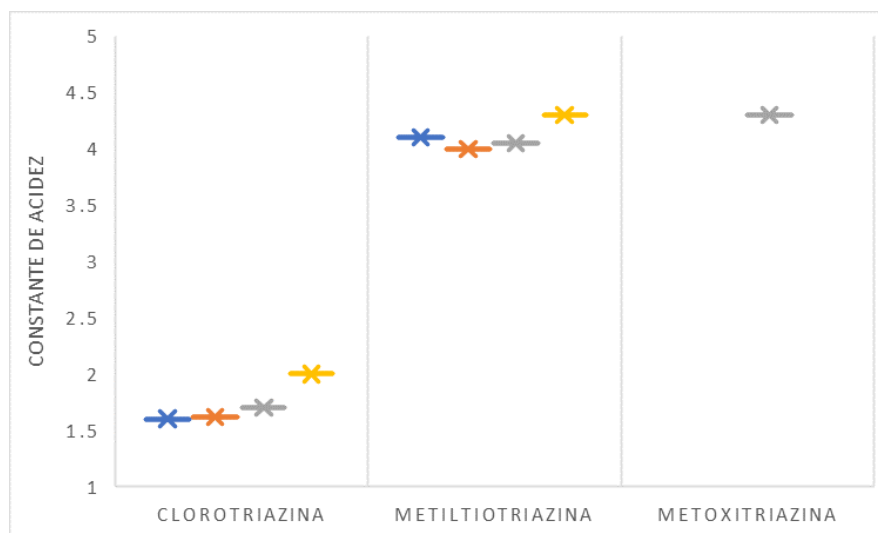


Figura 4. Representación gráfica del pKa de s-triazinas (excepto simeton, atraton y terbumeton, por no encontrarse en la literatura: (azul) simazina y análogos; (naranja) atrazina y análogos; (gris) propazina y análogos; (amarillo) terbutilazina y análogos.

El pKa es de gran importancia, ya que condiciona si el compuesto se encuentra en forma neutra o iónica, dependiendo del pH del medio. Las s-triazinas son bases débiles, siendo el grupo amino del sustituyente R₂ el que se protona. En general, dos unidades por debajo del pKa la molécula se encuentra completamente en forma protonada (con carga positiva), mientras que dos unidades por arriba del pKa la molécula se encuentra en forma neutra, sin carga; en otras palabras, las triazinas se encontrarán como moléculas sin carga en la mayoría de los cuerpos de agua a pH neutro. De acuerdo a la **Figura 4**, las clorotriazinas son los ácidos más fuertes o las bases más débiles en cada serie, con valores de pKa entre 1.5 y 2; por el contrario, las metiltiotriazinas son de una basicidad mayor (o acidez menor) que las clorotriazinas, siendo los valores de pKa muy similares para las cuatro series (alrededor de 4). Además, el único valor de pKa encontrado para las metoxitriazinas (prometon), es del mismo orden que las metiltiotriazinas.

Adicionalmente, en la **Figura 5** se presenta la función logarítmica del coeficiente de partición n-octanol/agua (representado como $\log_{10} K_{o/w}$), para las s-triazinas descritas en la **Figura 2**. Este parámetro describe la distribución del compuesto orgánico en un sistema bifásico no polar/polar, por lo que es una medida de su hidrofobicidad; a mayor valor del $\log_{10} K_{o/w}$, el compuesto es más lipofílico (o hidrofóbico), debido a que tiende a distribuirse en mayor proporción en el medio orgánico que en el acuoso. En general, las s-triazinas pueden considerarse compuestos parcialmente hidrofóbicos (o parcialmente hidrofílicos), debido a que sus valores de $\log_{10} K_{o/w}$ se encuentran entre 2 y 4; con fines comparativos, considérese que existen herbicidas hidrofílicos como el glifosato con un $\log_{10} K_{o/w}$ de -3.12, mientras que entre los herbicidas hidrofóbicos se encuentra el trifluralin con un $\log_{10} K_{o/w}$ de 5.3. Por otro lado, en cada serie de s-triazinas su hidrofobicidad sigue el siguiente orden: clorotriazina < metoxitriazina < metiltiotriazina. Además, esta hidrofobicidad aumenta en cada subgrupo conforme se incrementa el peso molecular de los compuestos químicos.

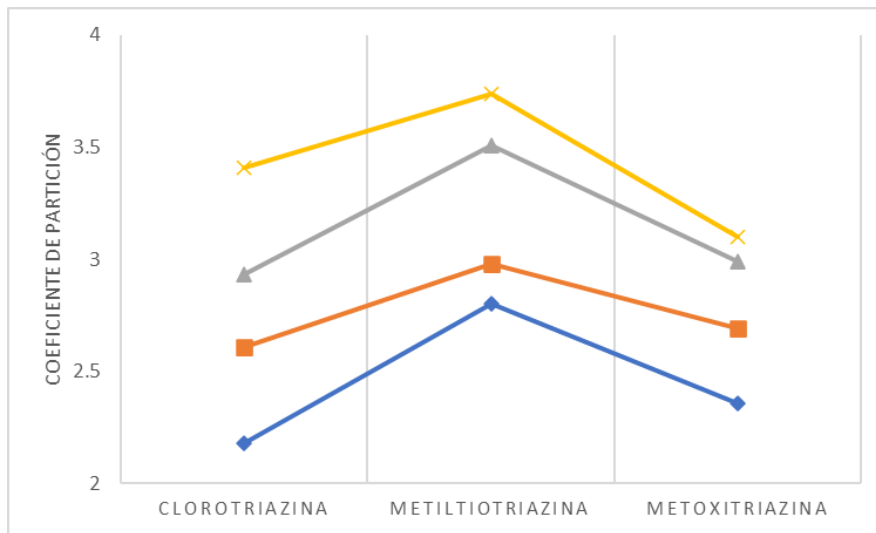


Figura 5. $\text{Log}_{10} K_{ow}$ de s-triazinas: (azul) simazina y análogos; (naranja) atrazina y análogos; (gris) propazina y análogos; (amarillo) terbutilazina y análogos.

Por otro lado, en la **Figura 6** se muestran las estructuras químicas de las triazinonas (triazinas asimétricas) más representativas. Si bien se trata de compuestos heterocíclicos con anillos de seis miembros, la distribución de los heteroátomos de nitrógeno, así como de los dobles enlaces, cambia la aromaticidad de estos compuestos respecto a las s-triazinas y, por ende, sus propiedades fisicoquímicas y actividad biológica.



Figura 6. Estructura química de las triazinonas más representativas como herbicidas.

En general, estos compuestos presentan una mayor solubilidad que las s-triazinas en agua (mayor a 1.2 g/L), por lo que se consideran solubles en este medio (son compuestos hidrofílicos). Por ende, sus valores de $\log_{10} K_{o/w}$ son menores a 2 en los tres casos. Además, su basicidad es baja, equivalente a la de las clorotriazinas, ya que sus valores de pKa están por debajo de 2.

Finalmente, es importante destacar que en las triazinas simétricas y asimétricas usadas como herbicidas, sus pesos moleculares se encuentran en el intervalo de 197 a 241 g/mol, con presiones de vapor menores a 1×10^{-6} mm Hg a 25 °C y valores de la constante de Henry del orden de 1×10^{-8} atm·m³/mol, por lo que se consideran sustancias semi-volátiles (PPDB, s.f.; NCB, s.f.; Comptox, s.f.).

ABSORCIÓN, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE TRIAZINAS EN PLANTAS

Para que pueda llevarse a cabo la acción fitotóxica de los herbicidas, éstos deben ser absorbidos y alcanzar su sitio de acción en algún orgánulo de ciertas células vegetales, para lo cual deben atravesar diversas barreras biológicas. Las propiedades fisicoquímicas más importantes en la absorción y traslocación de los herbicidas en las plantas son su acidez (pKa) e hidrofobicidad ($\log_{10} K_{o/w}$, la cual depende a su vez de su solubilidad en agua), ya que la fuerza motriz de tales procesos es, en general, la difusión. Por otro lado, se reconoce que la absorción de los herbicidas a través de las membranas celulares puede ser activa o pasiva (Sterling, 1994).

En el caso de las triazinas, éstas suelen aplicarse en el suelo y son transportadas por el agua de riego o la lluvia hacia las raíces, donde son absorbidas y traslocadas a través de la planta por el xilema (vía apoplasto). Esta trayectoria es en una sola dirección, ascendente, junto con agua y otros minerales; tal transporte es influido de forma significativa por la temperatura ambiental y la disponibilidad de

agua en el suelo. En algunas ocasiones, las triazinas se aplican en el follaje en presencia de surfactantes, donde actúan como herbicidas de contacto, ya que no se traslocan (Tuesca, s.f.; Hall y col., 1999).

Ya en los orgánulos celulares destino (los cloroplastos), las triazinas se comportan como compuestos neutros, por lo que atraviesan sus membranas celulares a través de una difusión no facilitada, también denominada pasiva. Su naturaleza parcialmente hidrofóbica les permite atravesar rápidamente la bicapa lipídica de las membranas celulares, buscando el equilibrio en términos de concentración entre el interior y el exterior de los orgánulos. La velocidad de absorción se ha correlacionado satisfactoriamente con su coeficiente de partición y es independiente al pH, ya que en las condiciones intracelulares estos compuestos se encuentran en su forma neutra. Por otro lado, se ha demostrado que la absorción ocurre a través de una simple difusión, ya que ésta aumenta linealmente con la concentración extracelular del herbicida (Sterling, 1994). En la **Figura 7** se representa el principal mecanismo de absorción de las triazinas.

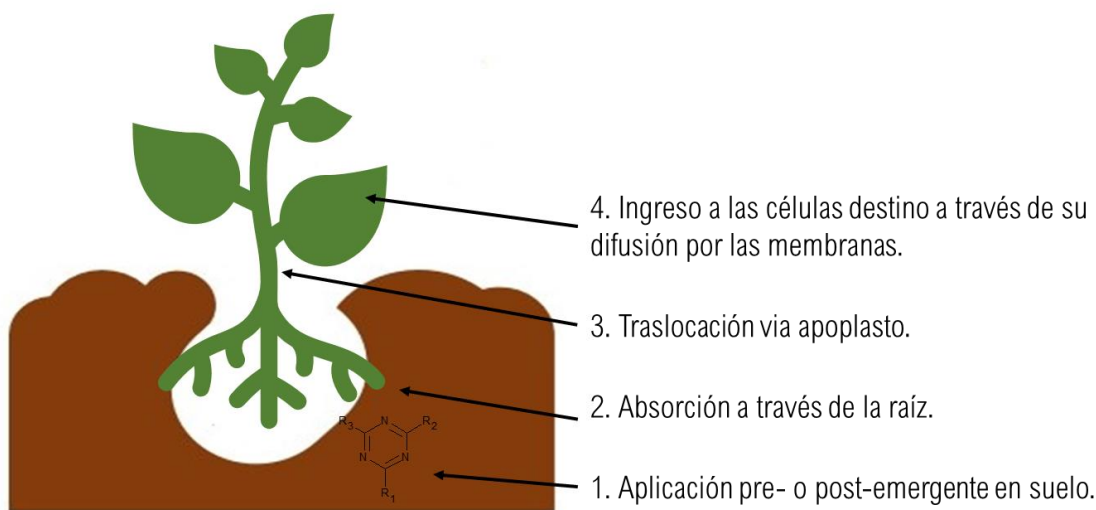


Figura 7. Principal ruta de ingreso de las triazinas en plantas.

En cuanto a su metabolismo, éste suele ser complejo ya que ocurren diversas reacciones químicas, dependiendo de la estructura química de tales compuestos. En las clorotriazinas, su metabolismo inicia con una reacción en el cloro (R_1) que deriva en una deshalogenación hidrolítica no enzimática a través de un componente de la savia (benzoxaninona), formándose la 2-hidroxitriazina correspondiente. Después, ocurre la dealquilación del derivado hidroxilado, como un mecanismo de detoxificación de la planta, a través de la oxidación de los sustituyentes aminoalquilo (R_2 y R_3). Una tercera reacción identificada involucra la conjugación del cloro con glutatión, mediada por enzimas, para formar aminoácidos. Estas tres reacciones competitivas dan como resultado una mezcla compleja de distintos metabolitos.

Las metiltiotriazinas se metabolizan en la posición 2 del anillo de las s-triazinas por oxidación del átomo de azufre al sulfóxido correspondiente, antes de la hidrólisis a hidroxitriazinas o la conjugación con glutatión. También puede ocurrir la oxidación del sulfóxido a sulfona. En cuanto a las metoxitriazinas, su metabolismo se limita a la oxidación y la conjugación de los sustituyentes alquilo (R_2 y/o R_3), ya que el enlace metil éter del grupo metoxi es muy estable. Finalmente, las triazinonas son transformadas a través de reacciones de desmetilación, desaminación, destiometilación, hidroxilación y / o conjugación (Simoneaux y Gould, 2008).

Respecto al mecanismo de acción de las triazinas, éstas inhiben la fotosíntesis, proceso que se lleva a cabo en los cloroplastos, organelos celulares delimitados por un complejo sistema de membranas y en cuyo interior se encuentran los tilacoides, que son sacos que contienen los pigmentos fotosintéticos (clorofila, carotenoides, xantófilas) y donde se produce la fase fotoquímica de la fotosíntesis. Particularmente, en el fotosistema II de la fotosíntesis se utiliza la energía luminosa para reducir una plastoquinona, utilizando los electrones producidos en la fotólisis del agua; así, esta plastoquinona transfiere tales electrones al complejo de citrocomo para continuar su camino al fotosistema I.

Las triazinas inhiben el transporte de electrones en el fotosistema II, ya que se unen de forma preferencial a una proteína, en un sitio donde debiera enlazarse la plastoquinona que será reducida con los dos electrones generados en el fotosistema. Debido a que el herbicida no se reduce, no puede recibir tales electrones, interrumpiéndose su ruta de transferencia. Esta alteración detiene la fotosíntesis, por lo cual la planta irá hacia una muerte progresiva. Los daños se manifiestan como clorosis o necrosis foliar; ésta última se acelera en condiciones de humedad alta y calor.

TOXICIDAD

Es importante destacar que, debido a su mecanismo de acción, la toxicidad de las triazinas es menor que otros herbicidas en animales terrestres y acuáticos, así como los seres humanos, ya que éstos no llevan a cabo el proceso de fotosíntesis (Anzalone, 2007). Sin embargo, a más de medio siglo de su utilización como herbicidas en gran variedad de cultivos, solos o en combinación con otros plaguicidas, aún falta mucho por conocer sobre la toxicidad de cada uno de estos compuestos químicos frente a los diversos organismos que integran los ecosistemas que se ven afectados tras su aplicación.

En general, las triazinas se consideran sustancias clasificadas en la categoría III en cuanto al límite de preocupación toxicológica (TTC, *Threshold of Toxicological Concern*), la cual corresponde a un valor de referencia de 1.5 µg/kg de peso corporal/día; esto significa que, aún si los seres humanos se ven expuestos diariamente y de forma prolongada a cantidades por debajo de este valor, ello no representa un riesgo para su salud. En la **Tabla 1** se representan valores de dosis letal 50 (LD₅₀) en ratas, por exposición oral, como un indicador de la toxicidad de las triazinas en mamíferos (Comptox, s.f). En general, se considera que no son tóxicas para las abejas, además de ser de ligera a moderadamente tóxicas en aves y peces (Fishel, 2018).

En los seres humanos y mamíferos, la principal ruta de exposición es oral. Inicialmente, estos xenobióticos son parcialmente metabolizados en el intestino, por lo que sus metabolitos llegan al plasma sanguíneo; sin embargo, el principal órgano de detoxificación es el hígado, si bien diversos tipos de células presentan mecanismos de biotransformación ante estas sustancias.

Tabla 1. LD₅₀ en ratas de las triazinas más representativas.

Grupo	Compuesto químico	LD ₅₀ oral en ratas (mg/Kg de peso corporal)
Clorotriazinas	Simazina	>5,000
	Atrazina	1960
	Propazina	3840
	Terbutilazina	1845
Metiltiotriazinas	Simetrina	750
	Ametrina	508
	Prometrina	2100
	Terbutrina	2045
Metoxitriazinas	Simeton	535
	Atraton	> 1465
	Prometon	503
	Terbumeton	433
Triazinonas	Hexazinona	1690
	Metamitron	1447
	Metribuzina	322

La toxicidad de estos compuestos radica en su intervención en procesos de biotransformación microsomal. Los herbicidas, sus metabolitos o los productos secundarios del estrés oxidativo que provocan, interactúan con proteínas y ADN que afectan a las células. Si una célula sobrevive o muere ante un xenobiótico como las triazinas, está determinado por su estado de proliferación, su capacidad enzimática para repararse o la capacidad de inducir proteínas que promuevan o inhiban la muerte celular. Particularmente, los mecanismos de biotransformación detonados por los herbicidas pueden inducir o aumentar estrés oxidativo, donde las especies reactivas pueden reaccionar con lípidos, proteínas y moléculas de ácido

nucleico, provocando alteraciones metabólicas. El estrés oxidativo se ha asociado con enfermedades como la aterosclerosis, cáncer, psoriasis, Alzheimer, hipertensión y enfermedades cardíacas y hepáticas, además de acelerar el envejecimiento (Severi-Aguiar y col., 2014).

USOS E IMPORTANCIA EN EL MERCADO

En la **Figura 8** se representan gráficamente las triazinas autorizadas para su uso en México (CICOPLAFEST, 1991), así como algunos de los cultivos en los que se aplican con mayor frecuencia (PPDB, s.f.). Como puede observarse, estas sustancias cubren un amplio espectro de aplicaciones en el ámbito agrícola (más del 95 % de su uso total). En la silvicultura, se les suele emplear para el control de malezas en áreas de reforestación y en viveros de coníferas, como árboles de navidad. Otras aplicaciones del ámbito urbano comprenden su uso como alguicida en albercas y fuentes o estanques ornamentales, además de esterilizantes de suelos en aeródromos, estacionamientos, parques industriales, caminos rurales y acotamiento de carreteras (IARC, 1999).

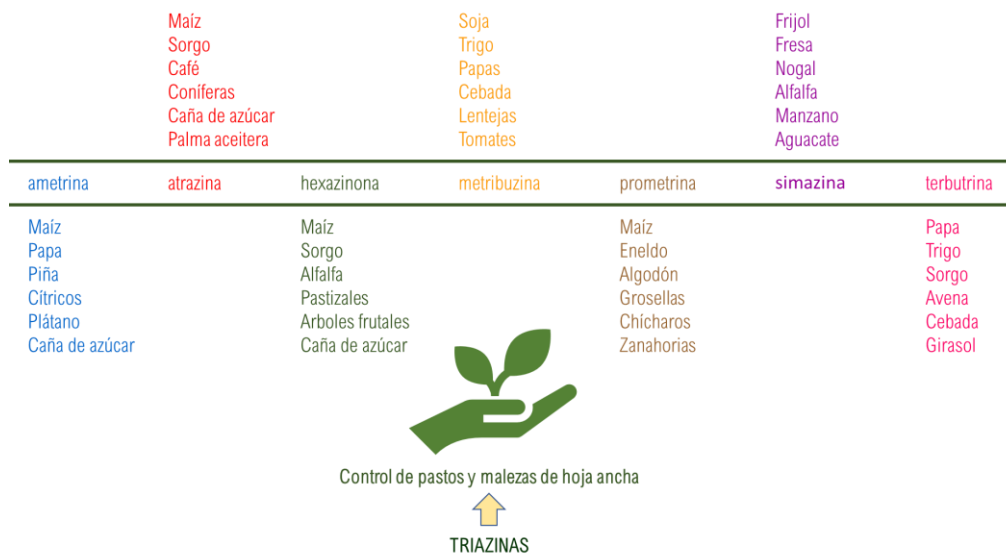


Figura 8. Aplicaciones representativas de las triazinas autorizadas para su uso en México.

De acuerdo a la organización Market Research Future (2020), tan sólo para la atrazina se espera una tasa compuesta de crecimiento anual del 6 % de 2019 a 2024, alcanzando un valor de 2.580 millones de dólares americanos para fines de 2024. Actualmente, el mercado más importante reside en los países de América del Norte, seguido de Europa y el Pacífico Asiático.

De acuerdo al Proyecto Nacional de Evaluación de la Calidad del Agua en Estados Unidos de América (NAWQA, *National Water-Quality Assessment Project*) durante el periodo 1992-2001, orientado a reconocer situaciones de riesgo en torno al agua superficial y subterránea para establecer políticas públicas para su protección (Gilliom y col., 2006), se reconoce que la atrazina fue el herbicida más utilizado con fines agrícolas en este periodo, mientras que la cianazina y la metribuzina también se encontraron entre los once herbicidas de mayor uso en este ámbito. Como herbicidas urbanos, la simazina y el prometon estuvieron entre los siete compuestos más encontrados. Así, se pone de manifiesto la importancia de las triazinas en el escenario americano, que es un reflejo de lo que ocurre no sólo en América del Norte (entre ellos México), sino también otras regiones del mundo.

CONCLUSIONES

Las triazinas son herbicidas de gran importancia en México y el resto del mundo, debido a que son utilizadas en el combate de pastos y malezas de hoja ancha en gran variedad de cultivos, entre ellos el maíz, trigo, sorgo, soja y caña de azúcar, que contribuyen a la tan anhelada seguridad alimentaria. Debido a su estructura química, se consideran bases débiles, parcialmente solubles en agua y parcialmente hidrofóbicas, lo que condiciona que, al ser aplicadas en el suelo, sean absorbidas por las raíces y traslocadas hacia el follaje, donde se difunden hacia los cloroplastos e interfieren en el fotosistema II de la fotosíntesis, provocando la clorosis y necrosis foliar. En general, se considera que no son tóxicas para las abejas, además de ser de ligera a moderadamente tóxicas en aves y peces; en

mamíferos y seres humanos, son ligeramente tóxicas. Si bien ello no representa un problema significativo para la sociedad actual, sí constituyen un factor de riesgo debido a la frecuencia de su uso, lo que queda de manifiesto en su hallazgo en cuerpos de agua superficial y subterránea a las que está expuesto el ser humano.

AGRADECIMIENTO

GAI agradece al CONACyT la beca otorgada para estudios de posgrado (beca no. 1042922) en la UAdeC.

REFERENCIAS

Anzalone, A. (2007). *Herbicidas, Modos y Mecanismos de Acción en Plantas*. Barquisimeto: Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Venezuela. (80 pp.).

Baldaniya, B.B. & Patel, P.K. (2009). Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of s-Triazine Derivatives. *E-Journal of Chemistry*. 6: 673-680.

CICOPLAFEST, Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (1991). Catálogo Oficial de Plaguicidas, México. Disponible en: <http://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Ciga/agenda/PP03/catalogo.pdf>.

Fecha de consulta: 12 de junio de 2020.

CompTox, Center for Computational Toxicology and Exposure (s.f.). CompTox Chemicals Dashboard. U.S. Environmental Protection Agency. Disponible en: <https://comptox.epa.gov/dashboard>. Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.

FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. (2011). Seguridad Alimentaria y Nutricional, Conceptos Básicos. Programa Especial para la

Seguridad Alimentaria (PESA) en Centroamérica. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-at772s.pdf>. Fecha de consulta: 12 de junio de 2020.

Fishel, M. (2018). *Pesticide Toxicity Profile: Triazine Pesticides*. Agronomy Department, University of Florida. Disponible en: <https://edis.ifas.ufl.edu/pdffiles/PI/PI15800.pdf>. Fecha de consulta: 2 de mayo de 2020.

Gilliom, R.J., Barbash, J.E., Crawford, C.G., Hamilton, P.A., Martin, J.D., Nakagaki, N., Nowell, L.H., Scott, J.C., Stackelberg, P.E., Thelin, G.P. & Wolock, D.M. (2006). *The Quality of Our Nation's Waters -Pesticides in the Nation's Streams and Ground Water, 1992–2001*. U.S. Geological Survey, Circular 1291, 172 p.

Hall, L., Beckie, H. & Wolf, T.M. (1999). *How Herbicides Work, Biology to Application*. Alberta: Alberta Government, Canada. 146 pp.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1999). Atrazine, exposure data. Monograph 73. Paris: World Health Organization, France.

LeBaron, H.M., McFarland, J.E. & Burnside, O.C. (2008). The Triazine Herbicides: A Milestone in the Development of Weed Control Technology. In H.M. LeBaron, J.E. McFarland and O.C. Burnside (Eds.), *The Triazine Herbicides, 50 years Revolutionizing Agriculture* (pp. 1-12). Oxford: Elsevier, United Kingdom.

Market Research Future (2020). Atrazine Market Research Report. ID: MRFR/AGR/5663-HCR | July 2020 | Region: Global | 140 pages. Disponible en: <https://www.marketresearchfuture.com/reports/atrazine-market-7128>. Fecha de consulta: 29 de julio de 2020.

Müller, G. (2008). History of the Discovery and Development of Triazine Herbicides. In H.M. LeBaron, J.E. McFarland and O.C. Burnside (Eds.), *The Triazine Herbicides, 50 years Revolutionizing Agriculture* (pp. 13-29). Oxford: Elsevier, United Kingdom.

NCBI, National Center for Biotechnology Information (s.f.). PubChem. U.S. National Library of Medicine. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.

PPDB, Pesticide Properties Database (s.f.). Agriculture & Environment Research Unit (AERU) at the University of Hertfordshire. Disponible en: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>. Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.

Rao, D.S., Kumar, G.V.P., Pooja, B., Harika, G., Kumar, Y.A. & Rao, G.S. (2016). An extensive review on 1,2,3 and 1,2,4-triazines scaffold-valuable lead molecules with potent and diverse pharmacological activities. *Der Chemica Sinica*. 7:101-130.

Severi-Aguiar, G.D.C., Silva-Zacarin, E.C.M., Campos-Pereira, F.D. & Alves, A. A. (2014). Action Mode of Triazines and Toxic Effects on Vertebrates. In D. Kobayashi and E. Watanabe (Eds.), *Handbook on Herbicides, Biological Activity, Classification and Health Environmental Implications* (pp. 133-149). Hauppauge NY: Nova Science Pub., United States.

Shah, D.R., Modh, R.P. & Chikhalia, K.H. (2014). Privileged s-triazines: structure and pharmacological applications. *Future Medical Chemistry*. 6: 463–477.

Simoneaux, B.J. & Gould, T.J. (2008). Plant Uptake and Metabolism of Triazine Herbicides. In H.M. LeBaron, J.E. McFarland and O.C. Burnside (Eds.), *The Triazine Herbicides, 50 years Revolutionizing Agriculture* (pp. 73-100). Oxford: Elsevier, United Kingdom.

Sterling, T.M. (1994). Mechanisms of Herbicide Absorption Across Plant Membranes and Accumulation in Plant Cells. *Weed Science*. 42: 263-276.

Tuesca, D. (s.f.). Triazinas, ureas y uracilos. Universidad de Pamplona. Disponible en: http://www.unipamplona.edu.co/unipamplona/portallG/home_4/mod_virtuales/modulo3/4.pdf. Fecha de consulta: 3 de julio de 2020.

US EPA, Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América (2017). Herbicides overview. CADDIS Volume 2. Disponible en: <https://www.epa.gov/caddis-vol2/caddis-volume-2-sources-stressors-responses-herbicides>. Fecha de consulta: 28 de abril de 2020.

