

PROSPECTIVA TECNOLÓGICA

Número Especial:

El Glifosato

(el herbicida y sus efectos sobre la salud)

AAPRESID

Mayo de 2008

Hugo Permingeat

Temario

El Glifosato	2
Health and environmental impacts of glyphosate	3
Public Health Goal for GLYPHOSATE in Drinking Water	5
Glyphosate Biomonitoring for Farmers and Their Families: Results from the Farm Family Exposure Study	8
Differential Effects of Glyphosate and Roundup on Human Placental Cells and Aromatase	9
The Current Status and Environmental Impacts of Glyphosate-Resistant Crops: A Review	9

El presente trabajo corresponde a una síntesis sobre el glifosato, especialmente enfocando los aspectos relacionados del herbicida con la salud humana y ambiental. En cada revisión se desataca el origen de los autores.

El Glifosato

Al realizar una búsqueda en el motor de Google con la palabra "glyphosate", aparecen 1.550.000 vínculos. Al restringir la búsqueda combinándola con otras palabras ese número ciertamente disminuye. Así, si se lo combina con "cancer" aparecen 151.000 vínculos, con "toxic" aparecen 275.000 vínculos, con "environment" aparecen 133.000 vínculos, y así podría continuarse con otras combinaciones. Obviamente, estos vínculos corresponden a múltiples enfoques en que se involucra el glifosato.

Para tomar un ejemplo, uno de los vínculos relacionados con el "glifosato y el cáncer" es un análisis de [Jim Barrow](#), quien destaca enfoques ambiguos de la molécula en función del origen de la fuente (amigos o adversarios del glifosato). Particularmente, Barrow destaca que ambos participantes del debate utilizan las mismas palabras, pero le asignan diferentes significados. En esto, también se mezclan cuestiones ideológicas.

Para evitar estos enfoques ideológicos, entonces, podemos centrarnos en artículos publicados con base científica. Así, si hacemos una búsqueda ingresando la palabra "glyphosate" en las revistas de la [Sociedad Americana de Agronomía](#) (como Journal of Environmental Quality, Agronomy Journal, Crop Science y Soil Science of American Journal) aparecen 302 artículos; o del [National Institute of Environmental Health Sciences](#) (como Environmental Health Perspective) aparecen 59 artículos, para citar dos ejemplos. La literatura científica sobre el glifosato es rica y excesivamente abundante si se pretende abarcar temáticas que incluyen desde el control de malezas (el aspecto agronómico que lo introdujo en el planeta) al impacto de su uso en el ambiente (suelo, agua, aire, microorganismos, plantas, animales y hombre).

En los sucesivos párrafos, se pondrá énfasis en algunas revisiones que abordan estos aspectos relacionados con el glifosato, y que de alguna manera resumen la extensa bibliografía existente. El tema se restringirá a los efectos del glifosato sobre el impacto ambiental y la salud humana.

Health and environmental impacts of glyphosate: The implications of increased use of glyphosate in association with genetically modified crops

*David Buffin and Topsy Jewell
Pesticide Action Network UK, 2001*

The introduction of genetically modified crops tolerant to glyphosate will lead to a significant increase in the use of this herbicide. Monsanto, the company producing these crops, claims that their introduction will be of benefit because of the low toxicity and environmental safety of the herbicide. Monsanto, it should be noted, also manufactures glyphosate, marketing it as 'Round up', and so is able to sell seeds and herbicide as a commercial package. Independent research indicates that glyphosate may not be as safe as previously thought and may pose a threat to human health and the environment. It is essential that questions relating to the safety of this product are answered before its use is scaled up with the introduction of genetically modified crops. The following table provides a comparison of Monsanto's claims and the findings of independent research.

Monsanto's claims	Independent research findings
Roundup has a low irritation potential for eye and skin and otherwise is not a risk to human health.	<ul style="list-style-type: none"> • Roundup is amongst the top most-reported pesticides causing poisoning incidents in several countries. • Roundup causes a range of acute symptoms including recurrent eczema, respiratory problems, elevated blood pressure and allergic reactions.
Roundup does not cause any adverse reproductive effects.	<ul style="list-style-type: none"> • In laboratory tests on rabbits glyphosate caused longlasting, harmful effects on semen quality and sperm counts.
Roundup is not mutagenic in mammals.	<ul style="list-style-type: none"> • DNA damage has been observed in laboratory

	<p>experiments in mice organs and tissue.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the agricultural environment, glyphosate is toxic to beneficial soil organisms and beneficial arthropod predators, and increases crops' susceptibility to diseases. • The use of glyphosate in forestry and agriculture has indirect harmful effects on birds and small mammals by damaging their food supplies and habitat. • Roundup containing POEA is lethal to the tadpoles of three species of tree and ground frogs in Australia. The Australian government has banned the use of these products near water. • Sub-lethal doses of glyphosate from spray-drift damages wildflower communities and can affect some species up to 20 metres away from the sprayer. • The use of glyphosate in arable areas causes dieback in hedgerow trees. • Glyphosate promotes population growth of a water snail that is the intermediate host of liver fluke in mammals. • The breakdown of glyphosate by micro-organisms in water may stimulate eutrophication effects.
Roundup is environmentally safe.	
Roundup is rapidly inactivated in the soil and water.	<ul style="list-style-type: none"> • Glyphosate is very persistent in soils and sediments. • Glyphosate inhibited the formation of nitrogen-fixing nodules on clover for 120 days after treatment. • Glyphosate residues were found in lettuce, carrot and barley when they were planted a year after glyphosate was applied. • Phosphate fertilisers may inhibit breakdown in soil.
Roundup is immobile and does not leach from soils.	<ul style="list-style-type: none"> • Glyphosate can readily desorb from soil particles in a range of soil types. It can be extensively mobile and leach to lower soil layers. • Glyphosate can be carried by soil particles suspended in run off.
Roundup does not contaminate drinking water when used by local authorities on hard surfaces.	<ul style="list-style-type: none"> • In the UK, levels of glyphosate above the EU limit have been detected by the Welsh Water Company every year since 1993. The Drinking Water Inspectorate recommends that glyphosate be monitored, particularly in areas where it is used by local authorities on hard surfaces.
It is nearly impossible for glyphosate resistance to evolve in weeds.	<ul style="list-style-type: none"> • In 1996, glyphosate-resistant ryegrass was discovered in Australia.
Outcrossing from GM crops and the transfer of novel genes occurs over a short distance and can be easily managed.	<ul style="list-style-type: none"> • In those crops which have been examined, the densities of pollen are much higher and their dispersal patterns differ from large fields compared to those found in experimental plots. Wind dispersal of pollen occurs over much greater distances and at higher concentrations than predicted by experimental plots. Gene flow

<p>Roundup Ready crops will reduce levels of herbicide use.</p>	<p>from transgenic oil seed crops is inevitable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herbicide-tolerant crops will intensify and increase dependency on herbicide use in agriculture rather than lead to any significant reductions. A variety of herbicides will have to be reintroduced to control glyphosate-tolerant volunteers, feral populations of crops and resistant weeds.
---	--

Sources: Monsanto Company, 1985, *Toxicology of Glyphosate and Roundup Herbicide*. Monsanto Company, Department of Medicine and Environmental Health, Missouri, USA; Monsanto Company, Web Site: www.monsanto.com., 18th January 1998; Monsanto Advertising Supplements in Farmers*s Weekly, *Roundup 91*, 7 June 1991, and *Roundup 92*, 5th June 1992; Pesticide Outlook, Dec. 1997, Royal Society of chemistry, Vol. 8, No. 6, pp3-4.

Se trata de un artículo de revisión que discute el uso del glifosato y su impacto en la salud humana, en el ambiente y en la agricultura, desde un enfoque de una institución ambientalista denominada "Amigos de la Tierra". En el mismo se enfrentan las virtudes del herbicida según Monsanto con resultados opuestos descritos en bibliografía de diverso origen. Las conclusiones de la revisión señalan:

"El glifosato es el herbicida más usado en el mundo. Su uso se anticipó a la introducción de cultivos tolerantes logrados por ingeniería genética. La popularidad que logró se basó en las ventajas proclamadas por su productor primario, Monsanto, aludiendo a que no representa riesgos para los humanos y que es ambientalmente seguro.

Sin embargo, desde la introducción del glifosato hace más de 25 años, los científicos han desarrollado una mayor comprensión y apreciación de la complejidad de los efectos que los contaminantes químicos tienen en el cuerpo humano y en los sistemas ecológicos. Los investigadores han empleado ensayos más elaborados y sensibles para evaluar los impactos del glifosato. Existen ahora fuertes equipos de investigación que muestran que el glifosato es una molécula química peligrosa. Además, los autores de los estudios de investigación revisados en el presente informe consistentemente remarcan que hay una enorme falta de información sobre los efectos del glifosato en el ambiente y las dificultades en medir el impacto en el largo plazo.

El gran aumento en el uso de glifosato en cultivos tolerantes modificados genéticamente tendrá seguramente efectos directamente sobre la vida silvestre, como también efectos indirectos causados por una reducción en las malezas utilizada por esta vida silvestre como alimento y cubierta. Los ensayos en escala de campo para investigar el efecto de los cultivos modificados genéticamente tolerantes a herbicidas no son lo suficientemente sensibles para detectar sus efectos en el ambiente.

El conocimiento de los impactos adversos de los herbicidas ha estimulado la investigación y el desarrollo de las prácticas de control de malezas que reducen dramáticamente el uso de estos agroquímicos."

Public Health Goal for GLYPHOSATE in Drinking Water

*Pesticide and Environmental Toxicology Branch
Office of Environmental Health Hazard Assessment
California Environmental Protection Agency
2006*

The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) has re-reviewed the scientific literature on glyphosate and re-evaluated risk assessment methods that have been developed since the publication of the original Public Health Goal (PHG) for glyphosate in 1997. The Office proposes to decrease the PHG for glyphosate in drinking water from 1,000 ppb to 900 ppb, based on an updated exposure calculation for adult females, on whom the PHG value is based.

The California and U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) Maximum Contaminant Levels (MCLs) for glyphosate are 700 ppb, based on apparent systemic toxicity (renal tubular dilation) in one offspring group in a three-generation rat reproductive study with a NOAEL of 10 mg/kg-day (Bio/Dynamics Inc, 1981b). However, in a later two-generation rat reproductive and developmental study, similar adverse effects were not observed, despite the fact that the rats were exposed to much higher doses of glyphosate.

U.S. EPA's most current reference dose calculation (RfD) is based on adverse health effects observed in pregnant rabbits exposed during gestation (21 days) by gavage at 0, 75, 175, or 350 mg/kg-day (IRDC, 1980c). Early mortality for the control, low, mid, and high dose groups were 0, 1, 2, and 10, respectively. At the highest dose, 350 mg/kg-day, diarrhea, nasal discharge, and early mortality were observed in the exposed rabbits. Developmental toxicity was not observed at any dose tested. The next lower dose of 175 mg/kg-day was thus identified as the NOAEL. Applying an uncertainty factor of 100, U.S. EPA derived an RfD of 2 mg/kg-day (Fed Reg, 1997).

OEHHA also used this rabbit study and the identified NOAEL for development of the proposed PHG for glyphosate. The proposed PHG of 0.9 mg/L (900 ppb) uses an uncertainty factor of 1,000 (a factor of 100 for inter- and intra-species variation and another factor of 10 to account for the severity of the endpoint and the short exposure duration of the rabbit study), a body weight per liter of water consumed of 25.2 kg-day/L, and a relative source contribution of 20 percent. The 25.2 kg-day/L value represents the upper 95 percent confidence limit for relative water consumption by pregnant women (OEHHA, 2000). This provides a slightly greater drinking water exposure estimate than the value in the previous PHG, which was based on an adult female body weight of 60 kg and 2 L/day water consumption. The resulting proposed PHG remains higher than the federal MCL of 700 ppb (1992).

Glyphosate is a non-selective systemic herbicide used in agriculture, rights-of-way and aquatic systems. Exposure to glyphosate may occur from its normal use due to spray drift, residues in food crops, and from runoff into drinking water sources. Following acute exposure, glyphosate has low systemic toxicity to mice and rats. In humans, irritation of the oral mucous membrane and gastrointestinal tract is the most frequently reported effect in suicide attempts with glyphosate-surfactant formulations. In most of the short- and long-term toxicity studies in animals, there were no treatment-related gross or cellular changes except reduced body weights, increased liver weights, and ocular lesions at relatively high doses. U.S. EPA has identified glyphosate as "Group E" for carcinogenicity (evidence of non-carcinogenicity for humans) (Fed Reg, 1997). OEHHA's re-review of the glyphosate toxicity literature revealed over 20 new and relevant scientific studies, plus comments received from the public, but none of these were judged to provide a superior basis for deriving the PHG. Our reevaluation has concluded that a PHG of 900 ppb provides adequate protection against adverse effects of glyphosate in drinking water for the general population and potential sensitive subpopulations such as pregnant women and their fetuses, infants, and the elderly

El presente artículo es el borrador de un informe de la Agencia de Protección del Ambiente de Estados Unidos que evalúa la toxicidad del glifosato, y en particular el impacto del herbicida en la salud humana y ambiental.

A continuación se destacan algunos párrafos relevantes de los siguientes temas:

1. Introducción.

El glifosato fue introducido en 1974 y se vende bajo los nombres de Roundup, Rodeo y Accord. Se trata de la sal isopropilamina de N-fosfaonometil glicina y un surfactante. El mayor surfactante usado es el poliethoxilated tallow amina (POEA). De acuerdo a la US EPA, el glifosato es el segundo pesticida más usado en el mercado tanto para sectores agrícolas como no agrícolas. En el sector agrícola, se estima que en 1997 y 1999 se utilizaron respectivamente entre 34-38 y 67-73 millones de libras de glifosato.

2. Impacto ambiental y exposición humana.

Suelo. Una vez en el suelo, luego de la aplicación, el glifosato se adsorbe fuertemente formando complejos insolubles con iones metálicos. El glifosato es degradado por los microorganismos del suelo a ácido amino metil fosfónico (AMPA), y luego degradado a compuestos inorgánicos incluyendo el CO₂ y el fosfato. La vida media del glifosato en el suelo está en un rango de 3 a 174 días dependiendo del tipo de suelo y de las condiciones climáticas.

Agua. En el agua, el glifosato se adsorbe fuertemente a los sedimentos y a las materias particuladas y no se degrada fácilmente. Bajo condiciones de laboratorio, no se observa apreciable degradación del glifosato en agua de canilla de clorinada por un proceso químico, microbiológico o fotolítico durante 78 días. El tiempo requerido para la degradación del 50% de glifosato en un sistema de ensayo con agua y sedimento se estimó en menos de 14 días en condiciones aeróbicas y entre 14 y 22 días bajo condiciones anaeróbicas.

Alimentos. El glifosato se absorbe por las hojas de las plantas y se transloca a diferentes partes y frutos. No se metaboliza en los tejidos de las plantas. La concentración de glifosato puede incrementarse en las plantas luego de la aplicación. La ingesta de materiales (plantas) tratados o de productos de animales alimentados con vegetación contaminada puede conducir a la exposición del glifosato. Los residuos de glifosato en el ganado, cerdos, alimentos de pollos, huevos y leche se consideraron no significativos luego que los animales se alimentaron con 100 mg/kg de glifosato.

Biomonitoreo. En 2003 se publicó un estudio de la exposición potencial al glifosato de 48 agricultores y sus familias. Así, se recolectaron muestras de orina de la familia un día antes, durante y durante tres días luego de la aplicación. 60% de los agricultores, 4% de las esposas y 12% de los hijos mostraron niveles detectables de glifosato en la orina en el día de la aplicación, con concentraciones máximas de 233, 3 y 29 ppb, respectivamente. (Ver artículo siguiente)

3. Metabolismos y fármaco-cinética.

La absorción de glifosato de administración oral en varias especies incluyendo ratas es de 30-36%. La dosis absorbida es principalmente eliminada en la orina y heces. La absorción dérmica de Roundup diluido en monos fue de 3,7-5,5% luego de 12 de exposición. El glifosato es pobremente metabolizado en ratas y la mayoría de la dosis se excreta. El AMPA es el único metabolito encontrado en heces en niveles de 0,2-0,3% en dosis administradas de 10 mg/kg.

4. Toxicología.

4.1. Efectos tóxicos en animales.

El glifosato tiene muy baja toxicidad por las vías oral y dérmica, particularmente debido a su limitada absorción. Es significativamente más tóxico por vía intraperitoneal. Los efectos tóxicos informados fueron hiperemia, estrés severo, respiración acelerada y ocasional convulsión asfixiante.

En conejos se detectó que produce irritación de ojos, pero la misma fue reversible. En estudios dérmicos con cerdos se informaron casos de irritación severa, eritema, edema y necrosis.

No se observaron **efectos subcrónicos** de toxicidad en ratas luego de 90 días cuando a las mismas se las alimentó con una dieta conteniendo hasta 1,2 mg/kg de glifosato (20.000 ppm). Tampoco se observaron efectos adversos en perros alimentados durante un año con distintas dosis (hasta 500 mg/kg/día) de glifosato, respecto de signos clínicos, peso corporal, estudios oftalmológicos, hematológicos, sanguíneos, patológicos e histopatológicos. En estudios dérmicos, no se detectaron efectos de toxicidad sistémica en conejos a los que se aplicó desde 0,1 a 5 g/kg/día de glifosato en la piel y por un período de hasta 3 semanas. Con la mayor dosis sólo se observó una incipiente eritema y edema.

En estudios de **efectos crónicos y carcinogénicos** realizados con ratas, se encontraron resultados contradictorios. En todos los casos se constituyeron grupos de animales de distinto sexo, y cada grupo (a su vez) se dividió en subgrupos a los que se suministraron diferentes dosis de glifosato en la dieta. Así, en algunas ratas hembras de un subgrupo alimentado con la mayor dosis ensayada (34 mg/Kg/día) se detectaron adenomas y carcinomas de tiroides, pero luego se vieron también anomalías en las tiroides de las ratas controles. Resultados similares y confusos se informaron de células tumorales del intestino en ratas machos. La repetición de estos experimentos resultó en la ausencia de los efectos antes indicados. Estudios similares realizados con ratones arrojaron resultados parecidos. La conclusión de estos estudios fue que no se encontraron diferencias significativas para asumir efectos tóxicos y carcinogénicos del glifosato en los animales en ensayo.

Respecto de la **toxicidad genética**, esto es que el glifosato sea el responsable de mutaciones génicas, de aberraciones cromosómicas y de daño en el ADN, el mismo resultó negativo en la mayoría de los estudios desarrollados tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, en algunos trabajos se informa de cierta toxicidad genética. Es importante destacar que las dosis empleadas (inyecciones en ratas) en los estudios que el glifosato mostró esta toxicidad fue muy superior a la LD50 para los animales en los que se ensayaron.

En estudios de **teratogenicidad**, se realizaron ensayos evaluando el glifosato y también el producto comercial (surfactante incluido). No se encontraron diferencias significativas entre grupos de conejos alimentados con y sin glifosato respecto del número de fetos viables, implantaciones fetales, cuerpos lúteos, peso fetal, sexo fetal y malformación de fetos. Sí se encontraron algunos efectos teratogénicos (viabilidad fetal y disminución de peso fetal) en ratas con las dosis más altas ensayadas de glifosato. El Roundup resultó más tóxico que el glifosato, pero no se encontraron diferencias significativas en los grupos de ratas madres en término de relación sexual de fetos, y tasa de malformación fetal. Sin embargo, se informó de

diferencias significativas en las alteraciones del esqueleto (osificación incompleta) de los grupos expuestos al Roundup respecto de los controles. Es importante mencionar que la incidencia del producto también depende del momento del tratamiento en el período de gestación de los animales.

Respecto de estudios de ***toxicidad reproductiva***, en varios experimentos desarrollados con ratas no revelaron evidencias de efectos adversos del glifosato durante el crecimiento, gestación y lactancia en las generaciones evaluadas. Sí se detectó en un experimento un menor tamaño corporal en un grupo de animales alimentados con la mayor dosis ensayada. En un estudio de semen de conejos a los que se administró glifosato en dos dosis relacionadas con la DL50 se detectó menor peso corporal, menor libido, menor volumen de eyeculación y de concentración de esperma que en los conejos controles, pero no se aclara en el experimento cual fue la DL50 tomada como referencia. En otros estudios *in vitro*, se asoció una menor producción hormonal en los animales al surfactante del herbicida más que al glifosato o principio activo del mismo.

4.2. Efectos tóxicos en humanos.

Un número de ***estudios clínicos*** realizados en pacientes que ingirieron grandes cantidades de glifosato mezclado con sus surfactantes, como resultado de ingestas accidentales o intentos de suicidio permitieron detectar como síntomas la disfagia, hemorragia y erosión gastrointestinal. Otros órganos menos afectados fueron pulmón, hígado, riñón y el sistema nervioso central. La cantidad estimada de Roundup (que tiene 41% de glifosato) ingerido por quienes no sobrevivieron varió entre 85 y 200 mL del herbicida. La mayoría de las muertes ocurrieron a las pocas horas de la ingesta. En otro estudio similar los síntomas informados fueron irritación de las mucosas y del tracto gastrointestinal y menores efectos de disfunción pulmonar, acidosis metabólica, hipotensión arterial, leucocitosis y fiebre.

En estudios ***ecológicos y epidemiológicos*** para la población expuesta al herbicida en California se informó de síntomas sistémicos que incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, fiebre, irritación ocular y dérmica. Hay varios estudios dirigidos a evaluar la incidencia del glifosato sobre abortos espontáneos, efectos reproductivos y neurotóxicos en poblaciones rurales expuestas, pero ningún resultado fue concluyente más allá de la toxicidad ocasionada por la ingesta intencional.

Estudios de ***efectos carcinogénicos*** revelaron que el glifosato no es carcinogénico, por lo que la Agencia de Protección del Ambiente de Estados Unidos lo clasificó en el grupo químico E (no carcinogénico).

El cálculo de la dosis aceptable en el agua de bebida para humanos alcanza el valor de 0,9 ppm. Este valor se juzga como que protege a poblaciones sensibles que incluyen mujeres embarazadas y sus fetos, niños y ancianos.

5. Caracterización de riesgos.

El glifosato es relativamente bajo en toxicidad. En estudios de toxicidad de corto y mediano plazo, reduce el peso corporal, aumenta el peso del hígado, produce lesiones oculares y cambios citoplásmicos en las glándulas parótidas y salivales (con dosis de 350 mg/kg/día). No se lo considera un mutágeno, se lo identifica en el grupo químico E (no carcinogénico para humanos). No es teratogénico o tóxico reproductivo, pero se observó muerte maternal temprana con dosis de 350 mg/kg/día en estudios teratológicos en conejos. No se observó mortalidad en estudios crónicos de altas dosis en ratas y ratones.

No ofrece efectos epidemiológicos a las poblaciones expuestas cuando se lo usa como herbicida.

Glyphosate Biomonitoring for Farmers and Their Families: Results from the Farm Family Exposure Study

John F. Acquavella, Bruce H. Alexander, Jack S. Mandel, Christophe Gustin, Beth Baker, Pamela Chapman, and Marian Bleeke

Environmental Health Perspectives 112 (3); 321-326, 2004

Glyphosate is the active ingredient in Roundup agricultural herbicides and other herbicide formulations that are widely used for agricultural, forestry, and residential weed control. As part of the Farm Family Exposure Study, we evaluated urinary glyphosate concentrations for 48 farmers, their spouses, and their 79 children (4–18 years of age). We evaluated 24-hr composite urine samples for each family member the day before, the day of, and for 3 days after a glyphosate application. Sixty percent of farmers had detectable levels of glyphosate in their urine on the day of application. The geometric mean (GM) concentration was 3 ppb, the maximum value was 233 ppb, and the highest estimated systemic dose was 0.004 mg/kg. Farmers who did

not use rubber gloves had higher GM urinary concentrations than did other farmers (10 ppb vs. 2.0 ppb). For spouses, 4% had detectable levels in their urine on the day of application. Their maximum value was 3 ppb. For children, 12% had detectable glyphosate in their urine on the day of application, with a maximum concentration of 29 ppb. All but one of the children with detectable concentrations had helped with the application or were present during herbicide mixing, loading, or application. None of the systemic doses estimated in this study approached the U.S. Environmental Protection Agency reference dose for glyphosate of 2 mg/kg/day. Nonetheless, it is advisable to minimize exposure to pesticides, and this study did identify specific practices that could be modified to reduce the potential for exposure.

Keywords: biomonitoring, epidemiological studies, glyphosate, exposure to herbicides.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la exposición de la familia de los agricultores al glifosato. Este artículo fue citado en la revisión anterior y es el que refiere a las concentraciones de glifosato encontrado en la orina a diferentes tiempos de la aplicación. Es un trabajo conducido por investigadores de Monsanto.

Differential Effects of Glyphosate and Roundup on Human Placental Cells and Aromatase

*Sophie Richard, Safa Moslemi, Herbert Sipahutar, Nora Benachour, and Gilles-Eric Seralini
Environ Health Perspect 113:716–720 (2005)*

Roundup is a glyphosate-based herbicide used worldwide, including on most genetically modified plants that have been designed to tolerate it. Its residues may thus enter the food chain, and glyphosate is found as a contaminant in rivers. Some agricultural workers using glyphosate have pregnancy problems, but its mechanism of action in mammals is questioned. Here we show that glyphosate is toxic to human placental JEG3 cells within 18 hr with concentrations lower than those found with agricultural use, and this effect increases with concentration and time or in the presence of Roundup adjuvants. Surprisingly, Roundup is always more toxic than its active ingredient. We tested the effects of glyphosate and Roundup at lower nontoxic concentrations on aromatase, the enzyme responsible for estrogen synthesis. The glyphosate-based herbicide disrupts aromatase activity and mRNA levels and interacts with the active site of the purified enzyme, but the effects of glyphosate are facilitated by the Roundup formulation in microsomes or in cell culture. We conclude that endocrine and toxic effects of Roundup, not just glyphosate, can be observed in mammals. We suggest that the presence of Roundup adjuvants enhances glyphosate bioavailability and/or bioaccumulation.

Keywords: adjuvants, aromatase, endocrine disruption, glyphosate, herbicides, placenta, Roundup

El presente estudio, llevado adelante por investigadores de la Universidad de Caen (Francia), muestra que el glifosato actúa como un disruptor de la actividad de la citocromo P450 aromatasa de mamíferos (una enzima relacionada con la síntesis de hormonas esteroideas) en concentraciones 100 veces menores a las recomendadas para uso agrícola. A estas concentraciones puede ser detectado en células de la placenta humana hasta luego de 18 hs y puede afectar la expresión de la mencionada aromatasa. La formulación del glifosato en el Roundup puede multiplicar el efecto endócrino, conduciendo a problemas reproductivos.

The Current Status and Environmental Impacts of Glyphosate-Resistant Crops: A Review

*Antonio L. Cerdeira and Stephen O. Duke
J. Environ. Qual. 35:1633–1658 (2006).*

Glyphosate [N-(phosphonomethyl) glycine]-resistant crops (GRCs), canola (*Brassica napus* L.), cotton (*Gossypium hirsutum* L.), maize (*Zea mays* L.), and soybean [*Glycine max* (L.) Merr.] have been commercialized and grown extensively in the Western Hemisphere and, to a lesser extent, elsewhere. Glyphosate-resistant cotton and soybean have become dominant in those countries where their planting is

permitted. Effects of glyphosate on contamination of soil, water, and air are minimal, compared to some of the herbicides that they replace. No risks have been found with food or feed safety or nutritional value in products from currently available GRCs. Glyphosate-resistant crops have promoted the adoption of reduced- or no-tillage agriculture in the USA and Argentina, providing a substantial environmental benefit. Weed species in GRC fields have shifted to those that can more successfully withstand glyphosate and to those that avoid the time of its application. Three weed species have evolved resistance to glyphosate in GRCs. Glyphosate-resistant crops have greater potential to become problems as volunteer crops than do conventional crops. Glyphosate resistance transgenes have been found in fields of canola that are supposed to be non-transgenic. Under some circumstances, the largest risk of GRCs may be transgene flow (introgression) from GRCs to related species that might become problems in natural ecosystems. Glyphosate resistance transgenes themselves are highly unlikely to be a risk in wild plant populations, but when linked to transgenes that may impart fitness benefits outside of agriculture (e.g., insect resistance), natural ecosystems could be affected. The development and use of failsafe introgression barriers in crops with such linked genes is needed.

Keywords: glifosato, impacto ambiental, riesgos de salud

El presente artículo de revisión proviene de un investigador de EMBRAPA (Brasil) y otro del USDA (Estados Unidos), quienes analizan el impacto del enorme uso del glifosato especialmente como consecuencia de la generación de cultivos resistentes. El artículo está enfocado en el glifosato, pero asociado a su uso en los cultivos resistentes modificados por ingeniería genética, que son los que han conducido a un uso intensivo del herbicida. En los párrafos siguientes, igual que en las revisiones anteriores, se enfatizarán comentarios destacados en el artículo.

El glifosato y los cultivos resistentes al glifosato (CRG).

El glifosato es un herbicida de amplio espectro que se comenzó a utilizar previamente al desarrollo de cultivos transgénicos, y se utilizaba en situaciones de no cultivo o con equipamiento especial para no dañar el cultivo. Siempre fue un herbicida exitoso. Su uso se incrementó 6 veces en Estados Unidos en el decenio 1992 - 2002. Su acción se basa en bloquear la síntesis de aminoácidos aromáticos en la ruta del ácido shikímico. Se mueve por la planta antes que la misma manifieste los síntomas. Se usa como un herbicida de post-emergencia. En la mayoría de los cultivos agronómicos se usa a dosis superiores de 1 Kg/Ha. Respecto de los cultivos modificados para tolerar o resistir la acción del herbicida, se encuentran en diferentes países del mercado internacional soja, maíz, algodón, colza, alfalfa y remolacha azucarera. Son tres los transgenes que se introdujeron en estos cultivos y existen otros en vías de desarrollo que utilizan diferentes estrategias de resistencia. Esto es un indicador que el herbicida continuará siendo uno de los más utilizados en el control de malezas.

Efectos sobre el uso de herbicida y de combustibles fósiles.

Efectos sobre el uso de herbicidas. Existen muy pocos estudios que comparan el riesgo toxicológico de un agroquímico más que la dosis de un ingrediente activo usado por unidad de área. En el caso del glifosato, se trata de un herbicida utilizado en altas proporciones, que además se lo considera de bajo riesgo en términos de toxicidad y de efectos ambientales. Pocos estudios destacan que el volumen de herbicidas es mayor con los CRG, otros enfatizan que existió el reemplazo de varios herbicidas muchas veces más tóxicos y persistentes por el glifosato y otros documentan que existió una reducción en el uso de herbicidas. Además de la aparición de CRGs en el mercado, la pérdida de protección por su patente también influyó en el incremento en el uso de glifosato.

Efectos sobre el uso de combustibles fósiles. El aumento en el uso de herbicidas provocó una disminución del control de malezas por métodos mecánicos (labranzas), y esto se traduce en un menor uso de energía a partir de combustibles fósiles. Nuevamente, hay pocos trabajos que evalúan el impacto de los CRGs sobre el uso de combustibles en el control de malezas, aunque este aspecto se reconoce como una ventaja aparejada al uso de CRGs. Un estudio reciente cuantifica la energía requerida en un 50% menos para un cultivo de remolacha azucarera resistente al glifosato, con sus consecuencias favorables de menor emisión de gases invernadero, contribuciones al calentamiento global, etc..

Efectos sobre el suelo.

El glifosato es rápidamente adsorbido y estrechamente complejado por la mayoría de los suelos. El pH y el contenido de materia orgánica tienen poco efecto sobre la capacidad de unión del herbicida. La movilidad aumenta con altos pH y con alto contenido de fosfato inorgánico. Su lixiviación en el suelo es muy limitada si se lo compara con otros herbicidas. El glifosato no es volátil.

Contaminación del suelo. El glifosato no está considerado como un contaminante del suelo cuando se lo usa a las dosis recomendadas. Se lo aplica en aspersión foliar, y entonces alcanza el suelo por la misma aspersión, o por el chorreado desde la planta. Puede ser traslocado a la raíz del tejido foliar y luego exudado al suelo por las raíces. Se adsorbe a las partículas y es rápidamente degradado por los microorganismos del suelo. La vida media del glifosato en el suelo es variable, pero puede llegar a 174 días dependiendo de los suelos y las condiciones climáticas. Cuando se mineraliza, se descompone en AMPA como mayor metabolito. La vida media de este metabolito es mayor que la del glifosato, especialmente en suelos con pocas labranzas.

Efectos sobre la biota del suelo. En general, hay escaso efecto del glifosato sobre la microflora del suelo. En un estudio proveniente de Argentina no se detectó efecto cuando se utilizó una doble dosis del herbicida. Suelos que fueron expuestos al glifosato por varios años tuvieron una fuerte respuesta en la actividad microbiana. Así, se observó un aumento del número de actinomicetes y hongos, y una reducción de bacterias luego de 32 días de incubación de un suelo con glifosato. También se detectó AMPA como producto de la degradación del glifosato.

La bacteria fijadora de nitrógeno asociada a soja *Bradyrhizobium japonicum* Kirchner posee una EPSPS sensible al glifosato. Esto produce una acumulación de shikimato en la bacteria, limita su crecimiento y también ofrece un efecto sobre el metabolismo nitrogenado en la soja RG. Además, el glifosato es preferentemente translocado a los nódulos de la soja, pero en condiciones de campo no se detectan efectos adversos sobre el cultivo.

Varios artículos de revisión resumen que no existen evidencias que los CRGs modifiquen la biología del suelo; sin embargo, en todos se pone énfasis que el tema debe ser estudiado con mayor especificidad, analizando caso por caso. Hasta el presente no se documentaron efectos agronómicos significativos del glifosato sobre los microorganismos del suelo.

Pérdida de suelo y compactación. Un impacto positivo del uso de los CRGs es que facilitan las prácticas de labranzas cero o reducidas, con su consecuente impacto sobre la protección del recurso suelo, tanto sea en su fertilidad física, química y biológica. Un tema aún por dilucidar es el impacto de este tipo de labranzas (no labranzas) sobre la densidad de los suelos.

Efectos sobre el aire.

Según un modelo de evaluación de salud humana y ambiental, el uso de CRG y de glifosato serían menos dañinos para el ambiente y para la salud humana que los cultivos convencionales, debido básicamente a las menores emisiones de gases de invernadero asociadas al sistema de cultivo, al transporte y a las operaciones de campo (uso de energía fósil). Las emisiones de gases contribuyen negativamente al impacto ambiental (calentamiento global, depleción de ozono, acidificación y nitrificación del suelo y agua, etc). Los herbicidas pueden polucionar el aire en la aplicación por el spray (o deriva) y la volatilidad. El glifosato no es volátil a 25°C y no se ha informado que sea un contaminante atmosférico.

Efectos sobre el agua.

Contaminación del agua. A pesar de ser el glifosato muy soluble en agua, cuando está adsorbido a las partículas del suelo no se lixivia en la mayoría de los suelos. Varios estudios muestran que el glifosato aparece mucho menos en el agua de superficie que otros herbicidas alternativos, al igual que no se lo detecta en el agua del suelo especialmente en sistemas de agricultura sin labranza. Por otro lado, al ser usado como herbicida post-emergente se lo utiliza en menores proporciones que otros pre-emergentes que sí tienen más contacto con el suelo y se arrastran por escurrimiento superficial o lixiviación hasta hilos de agua que pueden llegar a ambientes urbanos.

Efectos sobre la vida acuática. Debido a su relativa seguridad, el glifosato es uno de los 9 herbicidas aprobados en Estados Unidos para uso en sitios acuáticos. No se encontró que se bioacumule, biomagnifique o persista en forma disponible en el ambiente. La versión formulada del glifosato es 4 veces más fitotóxica que el principio activo, sin que esto altere el ranking de fitotoxicidad comparada con otros herbicidas.

Efectos sobre otros organismos no blanco.

Patógenos de Plantas. El glifosato es tóxico para muchos microorganismos incluyendo algunos patógenos de plantas y de animales. Pero no todos los hongos son susceptibles al glifosato. Por esto, la influencia del glifosato sobre las enfermedades de los CRGs es variable, a veces las reduce en tanto que otras veces las incrementa.

Artrópodos. No se informó que el glifosato tenga actividad insecticida sobre artrópodos terrestres; sin embargo, cualquier herbicida puede afectar las poblaciones insectiles al modificar la composición de especies vegetales que aquellos utilizan como huéspedes. Virtualmente, los estudios no muestran efectos significativos directos del glifosato sobre los artrópodos.

Pájaros y vida silvestre. Varios estudios de impacto ambiental del glifosato muestran que es más amigable para el ambiente (o menos agresivo) que otros herbicidas al cuál este reemplazó. Los CRGs pueden afectar a los pájaros y a la vida silvestre por una alteración en las fuentes y hábitos de alimentación mediante una reducción efectiva de la composición y biomasa de especies huéspedes en los campos agrícolas.

Seguridad de los alimentos y de la alimentación.

Hay dos componentes de la seguridad de los alimentos asociada con los CRG. El glifosato puede directamente alterar la seguridad de los alimentos si él o sus productos metabólicos se encuentran en importantes proporciones del cultivo a niveles superiores a los límites de tolerancia, y que el transgen pueda alterar la seguridad del alimento en forma directa o indirecta. Por razones regulatorias, los cultivos transgénicos son minuciosamente analizados utilizando métodos analíticos, nutricionales y toxicológicos para detectar efectos no deseados del transgen o de su inserción en el genoma de la planta que se utiliza como alimento, de manera de no afectar la calidad ni la seguridad alimentaria.

Residuos de glifosato. Los datos de toxicidad del glifosato sugieren que tiene muy bajo nivel de toxicidad para mamíferos y que no es retenido en tejidos animales. Considerando la DL50 del glifosato para ratas (5 g/Kg para la forma aniónica o de sal isopropilamina) no es tóxico por ingesta. La forma de sal trimetilsulfonium es más tóxica (DL50 en ratas de 0,7 g/Kg). Se informaron casos de envenamiento por ingesta del herbicida comercial en dosis a partir de 85 mL (la que contiene coadyuvantes, surfactantes y otros aditivos). Una extensiva revisión de la literatura toxicológica del glifosato y sus metabolitos de Williams y colaboradores (2000) indica y concluye que bajo las condiciones de uso presente y esperada, el glifosato no ofrece un significativo riesgo para la salud humana.

Sorpresivamente se ha publicado poco sobre los residuos del herbicida en los alimentos derivados de CRG. Sí hay informes de residuos de glifosato o AMPA en semillas verdes, inmaduras y cosechadas de soja RR. Es sorprendente que se encuentren mayores niveles de AMPA que de glifosato, dado que se entendía que las plantas degradaban muy poco el glifosato. También se observó la presencia de glifosato en semillas de soja no transgénicas crecidas en las proximidades de cultivos de soja transgénica, presumiblemente como respuesta a una deriva de la aplicación del herbicida. No se conocen publicaciones sobre los residuos de glifosato en otros cultivos distintos de soja.

Poco se conoce sobre cómo el procesamiento de los alimentos puede afectar a los residuos de glifosato.

De los numerosos estudios sobre eventuales efectos del transgen de resistencia al glifosato presente en los tejidos que se utilizan como alimentos, no se ha detectado que éste constituya un problema de alergenicidad ni de otra naturaleza para la salud humana y animal.

Malezas resistentes al glifosato.

A pesar de ser el glifosato un herbicida de amplio espectro, algunas especies o biotipos de especies son resistentes a las dosis de uso en el campo. Estas especies o biotipos encuentran nichos ecológicos en los agroecosistemas y en los cultivos de CRGs. La evolución de la resistencia se acelera cuando el herbicida al que estos materiales son resistentes es aplicado intensivamente. En este caso, los genes de resistencia se mueven por cruzamiento y la solución está en usar otros herbicidas para controlar estas malezas resistentes. No se asume en estos casos la transferencia de polen de un cultivo resistente (soja, maíz, algodón...) hacia la maleza, salvo en la canola o colza (que sí se ha documentado la transferencia al nabo). Si bien se han detectado varias malezas resistentes al glifosato, los mecanismos de resistencia obedecen a diferentes causas

