

Verdades científicas sobre glifosato y salud pública

Informes

25

Vol. 1

**Verdades científicas
sobre glifosato
y salud pública**

*Daniel M. Rico
Orlando Scoppetta
Juan Pablo Alzate
Alejandra González F.*

Vol. 1

**Informe
25**

Bogotá, Noviembre 2016

Verdades científicas sobre glifosato y salud pública

Autores

Daniel M. Rico, Coordinador investigativo
Orlando Scoppetta, investigador
Juan Pablo Alzate, investigador
Alejandra González Ferro, asistente de investigación

Fotografías

Revista Semana[©]

Diseño y diagramación

Ladoamable Ltda
www.ladoamable.com

Fundación Ideas para la Paz

Calle 100 No. 8ª - 37 Torre A. Of. 305. Bogotá
Tel. (57-1) 218 3449
www.ideaspaz.org / e-mail: fip@ideaspaz.org

ISBN

978-958-59718-3-7



Serie Informes No. 25 (Vol.1) / Noviembre 2016

Contenido

7

PRESENTACIÓN

9

INTRODUCCIÓN

11

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS Y
RESULTADOS

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE
LA LITERATURA CIENTÍFICA
(METODOLOGÍA COCHRANE)

64

ANEXOS TÉCNICOS

67

BIBLIOGRAFÍA



Presentación

El tema de la aspersión con glifosato es un debate que no se agota con la decisión del Estado colombiano de suspenderla para erradicación de cultivos ilícitos, sino que se amplía con otras tesis que giran en torno del herbicida, sus impactos y su uso futuro.

La aspersión manual con glifosato para erradicación de cultivos ilícitos, aprobada recientemente por el Consejo Nacional de Estupefacientes, las respuestas a las demandas del Estado por daños y perjuicios debido a la aspersión, y la futura implementación de los acuerdos de paz entre el Gobierno Nacional y la guerrilla de las FARC, son temas que exigen que el debate siga sobre la mesa y que se le dé la importancia necesaria, pues seguirá siendo clave frente al tema de drogas y salud pública en Colombia.

Es por esto que la Fundación Ideas para la Paz (FIP) busca orientar futuras decisiones basadas en evidencias. Sin estar a favor o en contra del herbicida, ni tener una postura rígida frente a las decisiones que ha tomado el Estado, propone que haya una recopilación juiciosa de los estudios más relevantes y un conocimiento sobre su rigurosidad y resultados, los que más allá de una visión moralista tienen en cuenta el hecho histórico y contradictorio del uso del glifosato como el herbicida por excelencia para gran diversidad de cultivos y la importancia de la dosis en su uso y los impactos que genera.

Con una revisión sistemática de la literatura, la FIP contribuye al conocimiento del tema e invita a los expertos a que continúen el debate y se tomen posturas y decisiones basadas en evidencias científicas.



María Victoria Llorente

Directora Ejecutiva

Introducción

En marzo de 2016, la Fundación Ideas para la Paz (FIP) organizó el foro *Las verdades científicas sobre el impacto de la aspersión aérea en la salud*, en alianza con la Universidad del Rosario y su Observatorio de Drogas Ilícitas y Armas y el diario *El Espectador*, el cual contó con la participación de reconocidos investigadores en el tema de salud pública como Camilo Uribe, Olga Lucía Melo, Marcela Varona y Helena Groot. A partir de esa experiencia académica y en aras de contribuir al debate actual sobre los efectos del glifosato en la salud humana y mantener una discusión basada en evidencia, la FIP presenta el siguiente documento de revisión sistemática de la literatura a partir de las publicaciones científicas disponibles.

Con el propósito de hacer un trabajo lo más riguroso y concienzudo posible, se llevó a cabo una verificación basada en el método Cochrane de

análisis sistemático de literatura médica. Asimismo, se desarrolló un documento técnico que tuvo en su haber la revisión de 1.483 referencias y a partir de este se efectuó un análisis de resultados para estudios en células, en animales y personas expuestas a la sustancia, bajo diferentes métodos, dosis y técnicas de seguimiento.

Un elemento fundamental para darles contexto a las investigaciones analizadas, es que ninguna de estas pone en duda la toxicidad del glifosato, herbicida

no selectivo que en diferentes concentraciones tiene diferentes desenlaces en la salud. El criterio fundamental de análisis es si en las concentraciones usadas durante las faenas agrícolas o en la aspersión aérea, estas pueden tener efectos nocivos sobre la salud de quienes resultan expuestos. Por esto la relación entre la sustancia y su concentración es supremamente importante para la interpretación de resultados.

Por consiguiente, esta revisión sistemática de la literatura tiene varios hallazgos importantes. El primero es la diferencia en los

resultados en estudios de células y animales (mayormente significativos), frente a las evidencias arrojadas en estudios en personas (mayormente no significativos). Estos criterios de diferenciación son muy significativos a la hora de interpretar los resultados.

En relación con los impactos del glifosato en la salud humana, se analizaron los resultados en torno de 19 enfermedades (diferentes tipos de cáncer, enfermedades meta-

bólicas, entre otros) y los resultados fueron no significativos en todos los casos con solo dos excepciones. Williams, *et al*; 2000, señala resultados sólidos en la asociación entre uso del glifosato y su impacto en la sudoración excesiva. El segundo caso es el estudio de los economistas Daniel Mejía y Adriana Camacho, en 2015, *Consecuencias de la aspersión aérea en la salud: evidencia desde el caso colombiano*, el cual establece que el glifosato es causante directo de casos de abortos en Colombia.

Un elemento fundamental para darles contexto a las investigaciones analizadas, es que ninguna pone en duda la toxicidad del glifosato, herbicida no selectivo que en diferentes concentraciones tiene diferentes desenlaces en la salud

No obstante, la atipicidad de las conclusiones de Mejía y Camacho frente al grueso de la literatura médica, obliga a una revisión en profundidad, desarrollada en el documento “*Revisión de pares académicos del artículo: Consecuencias de la aspersión aérea en la salud: Evidencia desde el caso colombiano (Camacho y Mejía, 2015)*”, la cual señala que las diferencias en este estudio no solo están en sus resultados sino también en el menor nivel de rigurosidad científica y fiabilidad de las herramientas metodológicas implementadas por los autores.

Al no ser el estudio de Mejía y Camacho una publicación reseñada por revistas académicas especializadas y por no haber existido un proceso de revisión por parte de pares académicos expertos en salud pública y política de drogas, esta referencia debería ser excluida de una bibliografía científica, al considerarse un “*estudio gris*”. Sin embargo, dado el impacto mediático que ha tenido, se considera necesario incluir sus resultados y verlos a través del filtro de pares académicos, con el objetivo de brindar un mayor grado de certeza frente a sus conclusiones.

El propósito fundamental de la Fundación Ideas para la Paz (FIP) con esta revisión metodológica, no es negar ni tampoco aceptar la existencia de efectos negativos en la salud asociados al glifosato. El objetivo de esta investigación es mucho más limitado, ya que solo busca presentar, de una manera estructurada y metodológicamente rigurosa, los estudios hasta ahora disponibles sobre glifosato y salud. Las conclusiones de esta revisión sistemática de la literatura podrán ser refutadas o ratificadas a la luz de los resultados de nuevos estudios que amplíen o profundicen la evidencia disponible.



**RESUMEN DE LOS
HALLAZGOS Y
RESULTADOS**

01

Resumen de los hallazgos y resultados

Contexto

La utilización del Glifosato (*N*-fosfometilglicina) en las labores de aspersión aérea para la erradicación de cultivos ilícitos en Colombia, ha estado en el centro de la controversia por sus posibles implicaciones negativas para la salud humana, la fauna y el ambiente en general.

En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) reclasificó este producto en la categoría 2A que implica reconocerlo como probablemente cancerígeno para los humanos. Recientemente, el Comité Permanente de Animales, Alimentos y Plantas (PAFF) aplazó por tercera vez la decisión sobre la ampliación de la licencia actual de este compuesto químico, ante la imposibilidad de lograr una mayoría calificada (25 países) que respalde la decisión. Frente a esta postura, la abstención continúa siendo la regla general mientras se espera una nueva opinión sobre su toxicidad por parte de la Agencia Europea de Productos Químicos (ECHA).

Estos debates de carácter global indican la amplitud y profundidad en torno del uso del glifosato, siendo el herbicida de mayor comercialización mundial. Las evidencias que soportan estas decisiones son un referente importante en la medida en que influye en las decisiones de política pública y política antinarcóticos en el contexto nacional.

Actualmente el glifosato es utilizado en labores agrícolas en todo el planeta por lo que sus efectos sobre la salud tendrían una gran repercusión, es decir, no se trata solo de la viabilidad técnica del programa

de aspersión aérea de cultivos ilícitos, sino del uso de la sustancia en actividades agropecuarias tradicionales en donde se concentra la mayor parte de la demanda (92% en el 2015). Existen estudios que abordan efectos del glifosato en la aparición de patologías de la piel, distintos tipos de cáncer, daños genéticos, respiratorios, reproductivos y neurológicos, entre otros. No obstante, la evidencia sobre los daños posiblemente causados por el glifosato se sigue discutiendo en la comunidad científica.

Los ensayos sobre los impactos del glifosato sobre la salud son realizados en modelos animales y humanos, así como en cultivos de células, con resultados disímiles. Con el propósito de establecer si la evidencia disponible demuestra que el glifosato causa daños sobre la salud humana, se llevó a cabo la siguiente revisión sistemática de literatura del tipo Cochrane, que incluyó artículos y otro tipo de reportes de investigación.

Asunto de investigación

Efectos del glifosato sobre la salud humana a partir de estudios científicos en células, animales y humanos.

Metodología

Las revisiones de literatura son un procedimiento desarrollado para contestar a una pregunta a partir de la mayor cantidad de evidencia disponible, permitiéndoles a los tomadores de decisión o a los interesados en un tema, fundamentar, científicamente, una actitud o disposición institucional. Por evidencia se entiende los estudios disponibles sobre el objeto de interés.

En este caso se escogió hacer una revisión tipo Cochrane dado que la metodología de estas revisiones es desarrollada por una entidad reconocida internacionalmente (la Colaboración Cochrane), con un protocolo estándar que facilita el riguroso seguimiento de procedimientos tendientes a la calidad de la revisión y su comunicabilidad¹.

Una revisión de este tipo garantiza que:

1. Se incluya la mayor cantidad de evidencia disponible
2. Se pueda ponderar esta evidencia según la calidad de los estudios
3. Se logren comunicar los resultados de la revisión en un formato internacional

Se usaron las siguientes bases de datos:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Ovid platform)
- MEDLINE®, Ovid platform
- MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid platform
- MEDLINE® Daily Update, Ovid platform
- EMBASE, Ovid platform
- LILACS, IAHx interface

También se recurrió a otros medios de búsqueda:

- Plataformas de registros de ensayos clínicos como WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)² y Web of Science®
- Búsqueda manual en *journals*:
 - Pest Management Science
 - Journal of Agricultural and Food Chemistry
 - Environmental Science and Pollution Research International
 - The Journal of toxicological Sciences
- Búsqueda manual de revisiones sistemáticas previas y otras publicaciones relevantes de este tema.

Estrategias

La estrategia de búsqueda establece los términos que aseguran la inclusión de la mayor cantidad de publicaciones relacionadas con los efectos del glifosato sobre la salud. Los términos de búsqueda utilizados funcionan como un algoritmo, el cual parte de una base amplia de consulta y luego genera resultados más específicos.

Como se muestra a continuación, la búsqueda arroja documentos posiblemente relacionados con el tema de interés que luego deben ser seleccionados mediante lectura directa de los textos. Así se asegura que se incluya la mayor cantidad de documentos existentes y se excluya del análisis final los documentos que no corresponden a la temática en cuestión.

En el anexo 2 se presentan las estrategias de búsqueda en el lenguaje propio de esta metodología.

Resultados

La gráfica 1 resume la evidencia encontrada. Es importante tener en cuenta lo descrito en el aparte anterior. Las causas de exclusión más frecuentes fueron porque el estudio hacía referencia a plaguicidas o herbicidas sin mencionar específicamente el glifosato, o el estudio se refería al glifosato, pero no a los efectos en salud (por ejemplo, se presenta la exposición a glifosato, pero no sus efectos, se muestra la frecuencia de uso de glifosato o se hace referencia a la forma de limpiar el glifosato).

•••••

¹ Mayor información en Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

² Más información de referencia, disponible en el portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

GRÁFICA 1

FLUJO PRISMA PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS



FUENTE: ELABORACIÓN DE LOS AUTORES

Síntesis de la evidencia

En total se incluyeron para el análisis en profundidad 32 estudios conducidos en diferentes países. De estas investigaciones, ocho fueron en células, siete en animales, 16 en humanos y uno en ecosistemas.

La tabla 1 muestra un resumen del riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia en cada uno de los estudios. El número entre paréntesis corresponde a la referencia metodológica que aparece al final.

El anexo 1 ilustra las diferencias en concentraciones del producto utilizadas en las investigaciones en células y animales.

Resultados de estudios en células

Los estudios en células mostraron que el glifosato puede acelerar la muerte celular (13), disminuciones en el ciclo celular (20), así como daños en el ADN (14, 15). También mostraron efectos en la capacidad de coagulación (16) y en la actividad de las mitocondrias hepáticas (17). Por otra parte, se sugiere que puede

tener actividad estrogénica posiblemente asociada a cáncer de mama (19) y que los daños producidos en linfocitos se podrían asociar a riesgo de linfoma no Hodgking (28). Además, permiten establecer hipótesis sobre los mecanismos que llevarían a eventuales efectos sobre la salud humana.

Es importante considerar que los estudios en células se hacen en cultivos que son sometidos al agente estresor (glifosato en este caso). Esto implica que las células son expuestas directamente al agente, situación no usual en las condiciones normales de aplicación del producto. Además, que el producto se aplica en concentraciones que tampoco corresponden a las dosis que recibiría en condiciones normales un ser humano³. Por este motivo, los hallazgos en células no se consideran definitivos en términos de evidencia sobre efectos en la salud humana.

³ Groot, H y Ortiz, S. (2005) Glifosato: ¿riesgo humano? Hipótesis. Apuntes científicos Uniandinos. No. 06. Páginas, 30-37

TABLA 1

RIESGO DE SESGO Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

REFERENCIA	RIESGO DE SESGO	MOTIVO DE CLASIFICACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA*
ESTUDIOS EN CÉLULAS			
MARTINI 2012 (1)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables. No se explica el tamaño de la muestra.	⊕⊕⊖⊖
MLADINIC 2009 (2)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas para este.	⊕⊕⊖⊖
MONROY 2005 (3)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas para este.	⊕⊕⊖⊖
NEIVA 2010 (4)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.	⊕⊖⊖⊖
PEIXOTO 2005 (5)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.	⊕⊖⊖⊖
ADRIANO MARTÍNEZ (6)	Alto	No se distinguen los resultados de las conclusiones. No se describen los análisis estadísticos utilizados ni la forma de resumen en las que se presentarán los resultados.	⊕⊖⊖⊖
THONGPRAKAI SANG 2013 (7)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables cuantitativas ni alternativas de análisis no paramétricas.	⊕⊕⊖⊖
MARC 2002 (8)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.	⊕⊖⊖⊖
ESTUDIOS EN ANIMALES			
BUSKHUL 2006 (9)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas.	⊕⊕⊖⊖
DARUICH 2001 (10)	No claro	Son específicos con las condiciones de experimentación, pero no son claros con los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas.	⊕⊕⊖⊖
GREIM 2015 (11)	No claro	No es claro el tipo de estudio que se describe.	⊕⊕⊖⊖
LUSHCHAK 2009 (12)	Alto	No se describen los análisis estadísticos utilizados ni la forma de resumen en las que se presentarán los resultados.	⊕⊖⊖⊖

MARC 2005 (13)	No claro	No declara los análisis a realizarse.	⊕⊕⊕⊖
PAGANELLI 2010 (14)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.	⊕⊕⊕⊖
BERNAL 2009 (15)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables ni las posibles alternativas de análisis en caso de realizar pruebas no paramétricas.	⊕⊕⊕⊖
ESTUDIOS EN HUMANOS			
DE ROOS 2005 (16)	Bajo	Son claros con la muestra, recolección de datos y mediciones de la información, así como los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas.	⊕⊕⊕⊖
FARIA 2009 (17)	Bajo	Son claros con los métodos estadísticos, cálculo de tamaño de muestra y reporte de resultados.	⊕⊕⊕⊖
SOARES 2012 (18)	Bajo	Estudio cualitativo que reporta los resultados de forma clara. Los apartados metodológicos contienen todas las secciones obligatorias para este tipo de estudio y los resultados concuerdan con los objetivos y metodología.	⊕⊕⊕⊖
DABROWSKI 2014 (19)	Bajo	Se explica de manera detallada los índices y la forma en la que se analizarán.	⊕⊕⊕⊖
MANFO 2012 (20)	Bajo	Se exponen, de manera clara y concisa, las herramientas utilizadas, así como los métodos estadísticos para comparar los resultados.	⊕⊕⊕⊖
JAUHIAINEN 1991 (21)	Alto	No son claros en la muestra utilizada. Los resultados concuerdan con los objetivos, sin embargo, no se presentan en su totalidad. No se explican las medidas de resumen a utilizar.	⊕⊕⊕⊖
MEJÍA Y CAMACHO 2015 (22)	No claro	No se explica el tipo de estudio.	⊕⊕⊕⊖
SOLOMON 2005 (23)	Bajo	Se explica de forma completa la población, exposiciones y resultados estudiados.	⊕⊕⊕⊖
SANÍN 2009 (24)	Bajo	Se explica el motivo de cada análisis estadístico, se tienen en cuenta variables de confusión y cómo afectarían el resultado.	⊕⊕⊕⊖

LONDOÑO 2007 (25)	Bajo	Son claros con el manejo de la información y la forma en la que se recolecta y analiza.	⊕⊕⊕⊖
VARONA 2009 (26)	Bajo	Los resultados y los objetivos tienen concordancia. Las pruebas estadísticas realizadas van de acuerdo con el tipo de variables para analizar.	⊕⊕⊖⊖
SORAHAN 2015 (27)	Bajo	Tamaño de muestra y análisis estadísticos claros; los procedimientos están explicados de forma detallada.	⊕⊕⊖⊖
WILLIAMS (28)	No claro	Se trata de un artículo de revisión que no permite replicar la búsqueda ni los resultados obtenidos por los autores.	⊕⊕⊖⊖
CHERUKURI 2014 (29)	Alto	En la metodología no se explica de forma clara los métodos de recolección ni análisis de la información, así como los procedimientos realizados.	⊕⊕⊖⊖

*LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA HACE REFERENCIA A LA CALIDAD GLOBAL DE TODOS LOS DESENLACES DE CADA ESTUDIO.

CLASIFICACIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA

⊕: MUY BAJA / ⊕⊕: BAJA / ⊕⊕⊕: MODERADA / ⊕⊕⊕⊕: ALTA

Resultados de estudios en animales

En cuanto a las investigaciones en animales se observaron afectaciones de los ciclos reproductivos en ratas (21) y en los fetos de estos roedores (22). Sin embargo, en este tipo de especies no se confirmó la asociación con presencia de cáncer (23).

No obstante, el glifosato aplicado a especies acuáticas mostró que podría afectar su capacidad para manejar el estrés oxidativo (que conduce al daño celular) y el desarrollo de huevos y embriones (24-25). También se observaron alteraciones en anfibios, tanto en embriones como en sujetos adultos (26-27).

De hecho, los estudios en animales son escaños en la construcción de la evidencia de los efectos de

exposición. Tienen valor en sí mismos, en la medida en que permiten conocer eventuales daños a la fauna silvestre o doméstica. Igualmente sirven para conocer los efectos en organismos completos, pero sus resultados no pueden ser extrapolados linealmente a los posibles efectos en seres humanos.

Resultados de estudios en seres humanos

En las investigaciones con humanos no se encontró una asociación entre la exposición de glifosato y la incidencia de cánceres. Esta conclusión fue consistente en todos los análisis utilizando los diferen-

tes parámetros de exposición, especialmente en los análisis donde se comparan a los expuestos contra aquellos que nunca tuvieron la exposición o bajos niveles de exposición.

Asimismo, no hubo un efecto aparente de la exposición de glifosato en el riesgo de linfomas no Hodking en los análisis estratificados por sitio de residencia o en los análisis de los grupos con altas exposiciones comparados con el quintil inferior de exposición (29, 40).

No obstante, los riesgos estudiados se incrementarían por la contaminación ambiental y de cuerpos de agua con estos productos (30-32). Un conjunto de investigaciones muestra los riesgos de intoxicación por el uso de glifosato en labores agrícolas, riesgo común al uso de otros agroquímicos, especialmente cuando no se observan las medidas de seguridad pertinentes. Las exposiciones al glifosato producirían intoxicaciones agudas con síntomas como cefalea, mareo, sudoración y visión borrosa (38), lo que se podría asociar con la identificación de glifosato en la orina de personas que lo aplican y tienen mayor nivel de contacto con el químico (6).

Otros estudios muestran conclusiones contradictorias en términos de las afectaciones reproductivas. Por una parte, se atribuye al uso de glifosato el incremento en abortos (35)⁴ y, por otra, se indica que no hay diferencias en los resultados reproductivos de grupos expuestos y no expuestos (36-37).

Una revisión del 2000 (41) indicó que más allá de los efectos tóxicos agudos, no es posible demostrar bioacumulación del glifosato en ningún tejido animal, no hay efectos en la fertilidad, mutagénico o cancerígeno con evidencia sólida.

Todos los estudios analizados fueron de diseño retrospectivo y son susceptibles de sesgos de recuerdo o de reporte de las exposiciones. Los análisis de

la cohorte AHS, incluida en este estudio (40), son de naturaleza prospectiva, lo que elimina la posibilidad de estos sesgos.

Balance general

La gráfica 2 (página siguiente) muestra un balance gráfico de los resultados de las diferentes investigaciones en células, animales y humanos. Se observa un riesgo por el uso de glifosato cuando la línea horizontal en la columna *risk ratio*, se ubica completamente a la derecha de la línea vertical. Es decir, cuando el intervalo de confianza del riesgo medido no pasa por el punto cero que es señalado por la línea vertical en la mitad del gráfico.

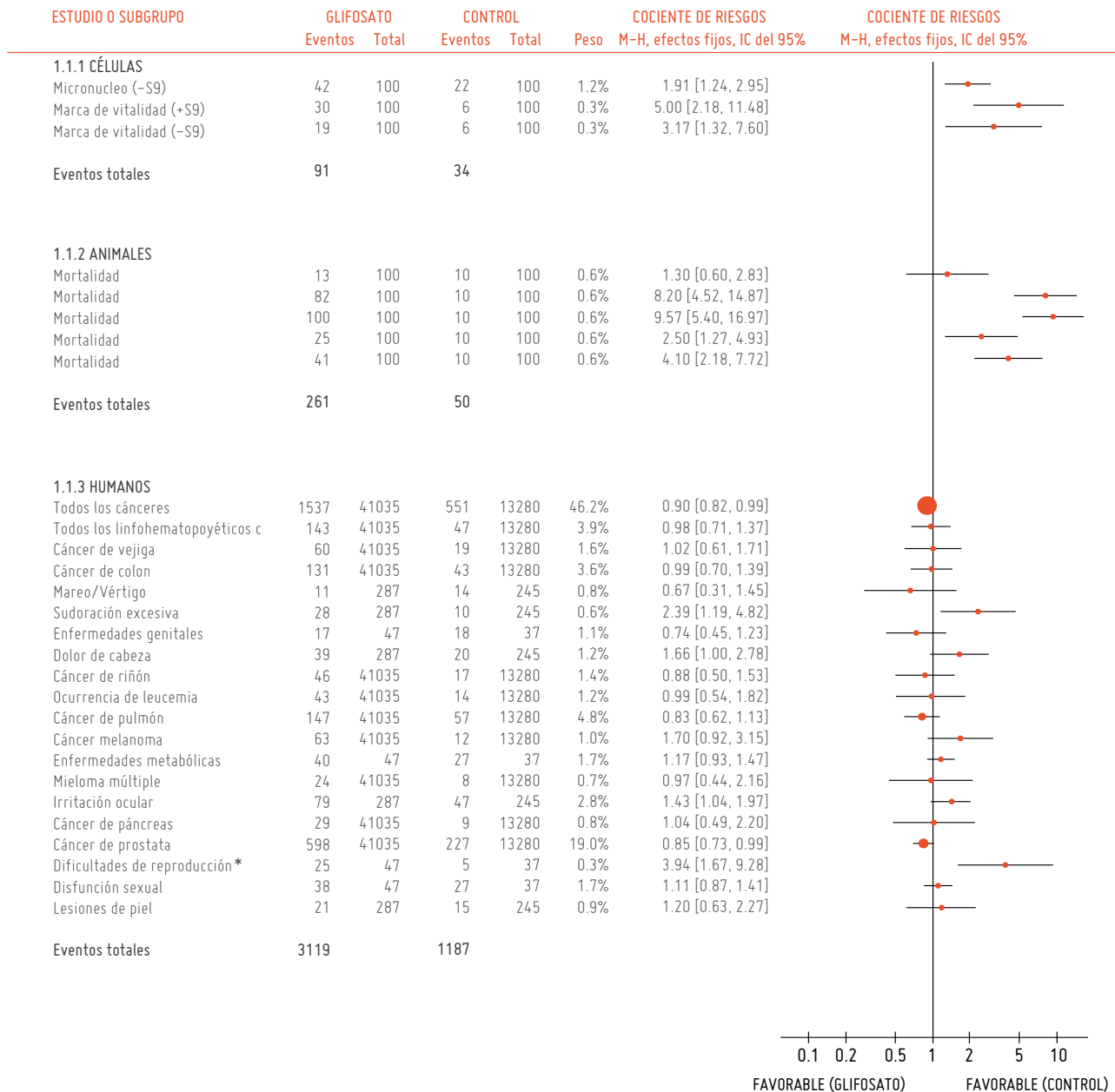
La gráfica muestra que la aplicación de glifosato se asoció con mortalidad en células y animales y que en humanos la exposición al producto lo fue con desenlaces como sudoración excesiva, dolor de cabeza, irritación ocular y dificultades reproductivas. La elongación del intervalo de confianza tiene que ver con el pequeño tamaño de muestra utilizado en la mayoría de los estudios, lo que afecta su validez externa.

• • • • •

⁴ El estudio (35) de amplia difusión en Colombia, producido por los economistas (Mejía y Camacho, 2015) fue objeto de una revisión de pares académicos, dada su atipicidad en materia de resultados, metodología y mecanismos de validación científica. El resultado de esta revisión se presenta en el Volumen N° 2 de este informe, señalando importantes falencias en su estructura metodológica (falacia ecológica de segundo tipo), sesgos en la interpretación de resultados y construcción bibliográfica, además de la ausencia de evidencia validable. A pesar de ser un estudio “de tipo gris” que no forma parte de la literatura científica reconocida y que no ha sido publicado en ninguna revista especializada, se incluye como una única excepción en esta revisión metodológica, por considerarse de interés público el análisis de las atípicas (pero ampliamente difundidas) conclusiones del estudio en relación con el grueso de la literatura científica.

GRÁFICA 2

RESUMEN DE EVIDENCIAS (O "FOREST PLOT") DE LOS DESENLACES CUALITATIVOS
 LA MEDIDA DE ASOCIACIÓN PRESENTADA ES EL CR CON INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%



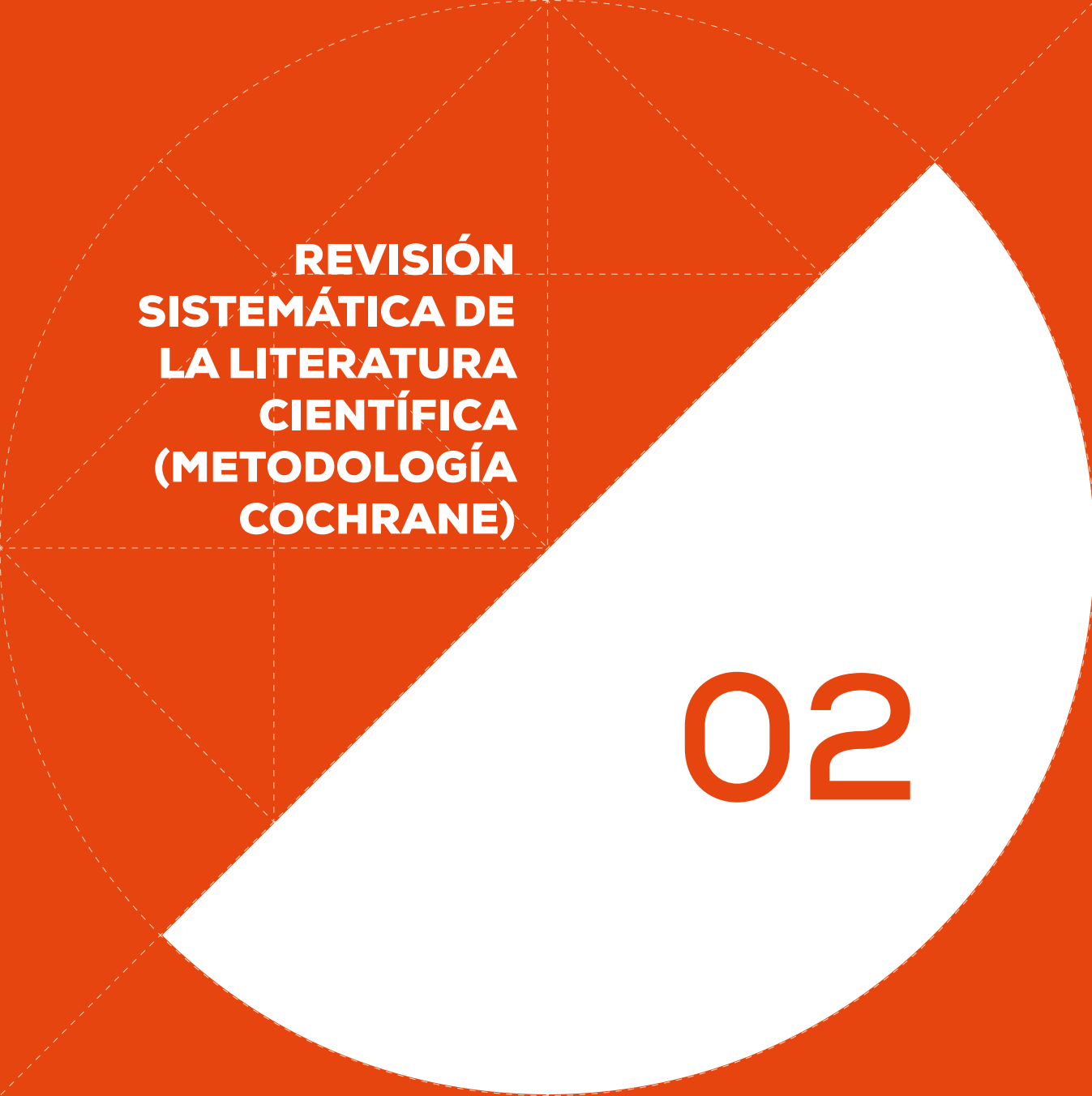
* El estudio de (Mejía y Camacho, 2015) es el único referente de evidencia que afirma la existencia de impactos en seres humanos, en este caso de tipos reproductivos causados por el glifosato. Por las razones expuestas anteriormente y más ampliamente analizadas en el documento Revisión de pares académicos del artículo "Consecuencias de la aspersión aérea en la salud: Evidencia desde el caso colombiano" (Camacho y Mejía, 2015), esta evidencia de estudios no publicados en revistas científicas (evidencia gris) no se debe comparar en estricto sentido con los demás hallazgos descritos en esta tabla.

Conclusión

Hay evidencia limitada sobre el efecto del glifosato en células, animales y humanos. Los efectos agudos de la intoxicación por glifosato, como resultados en la piel, ojos y otros sistemas expuestos, han sido observados especialmente entre personas que utilizan el producto en faenas agrícolas bajo un alto grado de exposición.

Se considera que los estudios con resultados en células y animales, presentan condiciones no naturales de exposición al glifosato. Revisiones previas han discutido la plausibilidad de llevar estos resultados al nivel de afectación de poblaciones humanas.

Esta revisión sistemática encontró que no hay evidencia concluyente de que el glifosato sea un factor de riesgo para la salud humana, siempre que se use dentro de las condiciones de precaución propias de un producto tóxico. Las investigaciones que encontraron desenlaces en humanos, adolecen por pequeños tamaños de muestra y otras limitaciones metodológicas. Se sugiere que se hagan estudios de calidad con análisis restringidos en sujetos con datos completos para variables de desenlace de interés.



**REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE
LA LITERATURA
CIENTÍFICA
(METODOLOGÍA
COCHRANE)**

02

Revisión sistemática de la literatura científica (Metodología Cochrane)

Introducción

El glifosato [N- (fosfometil) glicina], producto que se vende comúnmente en la formulación comercial llamada Roundup® (Monsanto Company, St. Louis, MO), es un herbicida que se utiliza en áreas dedicadas y no dedicadas al cultivo, desde su introducción en la década de 1970 (30). El glifosato es un herbicida de amplio espectro, el mecanismo principal es la inhibición de la enzima 5-enolpiruvato sintasa 3-fosfato, esencial para la formación de aminoácidos aromáticos en las plantas (31). En razón a que esta vía biológica específica solo funciona en plantas y microorganismos, se considera que el mecanismo no es un riesgo para los seres humanos. Sin embargo, se han reportado efectos genotóxicos, hormonales y efectos enzimáticos en los mamíferos (32).

En varios estudios, el glifosato se asoció con un aumento de aductos de ADN en ratones (33) y un efecto mutagénico débil en el ensayo de Salmonella. Los estudios de alimentación crónica de glifosato no han proporcionado pruebas de un efecto carcinogénico en ratones o ratas (30).

Por otro lado, los herbicidas a base de glifosato de amplio espectro (GBHS) son ampliamente utilizados en la práctica agrícola, particularmente en asociación con organismos modificados genéticamente (OMG) diseñados para ser resistentes al glifosato, como cultivos de soja. Teniendo en cuenta el amplio uso de GBH/GMO en la agricultura, los estudios sobre los posibles impactos de GBH en la salud humana y el medio ambiente son oportunos e importantes. Dado el uso intensivo de este paquete tecnológico en Suramérica, la necesidad de información sobre el impacto en el desarrollo de GBH se ve reforzada por una variedad

de efectos adversos para la salud de las personas que viven en áreas donde los GBH se utilizan ampliamente, sobre todo, porque hay una escasez de datos sobre la exposición crónica a dosis subletales durante el desarrollo embrionario de animales y humanos.

En Colombia existe preocupación debido a informes acerca de malformaciones congénitas, incluyendo microcefalia, anencefalia y malformaciones craneales, por mujeres expuestas a herbicidas y sobre los efectos de GBH en personas que viven en áreas donde se utilizan con frecuencia (34). Las contribuciones pertinentes al tema que se hicieron por el grupo de Seralini, entre otros (35), mostraron que una GBH actúa como un disruptor endocrino en cultivos de células de la placenta JEG3, la disminución de los niveles de mRNA de la enzima CYP19 (un componente esencial de la aromatasas citocromo p450) y la inhibición de su actividad. El CYP19 es responsable de la conversión irreversible de los andrógenos en estrógenos. Según estas investigaciones, el GBH Roundup® es capaz de interrumpir la actividad de la aromatasas.

Es importante resaltar que el principio activo del glifosato interactúa con el sitio activo de la enzima purificada y sus efectos en cultivos celulares, y los microsomas son facilitados por otros componentes en la formulación Roundup® que, presumiblemente, aumentan la biodisponibilidad de glifosato (35). La penetración de glifosato a través de la membrana celular y la acción intracelular subsiguiente se facilita, en gran medida, por adyuvantes como agentes tensioactivos (36). Además, hay evidencia de que tanto el glifosato y el herbicida comercial afectan gravemente a las células embrionarias y de la placenta, produciendo daño mitocondrial, necrosis, y la muerte celular programada por la activación de las caspasas 3/7 en cultivo celular en 24 h con dosis muy inferiores a las utilizadas en la agricultura. Otros efectos observados incluyen la citotoxicidad y genotoxicidad, alteración endocrina de los receptores de andrógenos y estrógenos, y daño del ADN en líneas celulares (37).

A pesar de los posibles efectos mencionados, los resultados de los estudios sobre las consecuencias para la salud humana del glifosato son contradictorios. Por tanto, se hace necesario realizar una revisión sistemática que evalúe los efectos del glifosato en la salud humana, animal, en células, e inclusive en ecosistemas.

Objetivo

Evaluar el impacto en términos de seguridad y efectos sobre la salud humana del uso de glifosato mediante una revisión sistemática de la literatura académica publicada en revistas o espacios especializados y reconocidos.

Método

Revisión sistemática de la literatura del tipo Cochrane.

Según Ferreira, Urrutia y Alonso-Coello (2011), las revisiones de literatura son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son otros estudios⁶. Asimismo, procedimientos desarrollados para contestar a una pregunta a partir de la mayor cantidad de evidencia disponible, permiten a los tomadores de decisión o a los interesados en un tema, fundamentar científicamente una actitud o disposición institucional. Por evidencia se entiende a los estudios disponibles sobre el objeto de interés.

Criterios para incluir estudios en esta revisión

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los diseños de investigación:

analíticos o descriptivos. Entendiendo por estudios analíticos, aquellos donde se establecen relaciones entre las variables de la investigación y, por estudios descriptivos, aquellos que regularmente, con base en características del sujeto, tiempo y lugar, presentan la observación de un evento en salud sin establecer relaciones causales o de asociación.

Los tipos de estudios a incluir son:

- **Ensayos clínicos aleatorizados:** Experimentos donde los sujetos son asignados aleatoriamente a un grupo experimental o de control.
- **Estudios de cohorte:** Investigaciones donde existe seguimiento a dos grupos: uno expuesto a un factor presumiblemente asociado a una enfermedad y otro no asociado (por ejemplo, fumadores y no fumadores).
- **Ecológicos:** Investigaciones donde la unidad de análisis son poblaciones o comunidades establecidas en áreas geográficas delimitables. Los datos de estos estudios suelen ser valores agrupados obtenidos de las poblaciones.
- **De corte transversal:** Investigaciones de tipo observacional donde los datos son obtenidos en un único momento, por lo que tanto las características del evento en salud (enfermedad), como los factores posiblemente asociados, son estimados simultáneamente.
- **Casos y controles:** Estudios donde hay sujetos que presentan una enfermedad (casos) y otros que no (controles), con el propósito de establecer si la exposición a determinado factor se asocia con la presencia o ausencia de la enfermedad.

.....

⁶ Ferreira I, Urrutia G., y Alonso-Coello, P. (2011) Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Rev. Esp. Cardiol. 64 (8) 688-696.

- **Series y reportes de caso:** Estudios basados en casos, es decir, en hechos donde uno o varios sujetos son afectados por un evento en salud y en los que se hace descripción de los sujetos, los síntomas, el tratamiento y las eventuales complicaciones.

Tipos de participantes

Incluimos en la selección a todos aquellos hombres o mujeres de cualquier edad que hayan sido expuestos de manera directa o indirecta a glifosato. Adicionalmente se incorporaron estudios en animales o células que estén expuestos a glifosato.

Dado que la mayor parte de la demanda y uso del herbicida glifosato se da en cultivos tradicionales, se incluirán, además, individuos procedentes de zonas de erradicación de cultivos con cualquier método, es decir, por aspersión aérea, manual u otras reportadas en los estudios, en cualquier tipo de cultivo.

Tipos de exposiciones

Se incluyeron los mecanismos de aplicación por aspersión aérea (ya sea para la erradicación de cultivos legales o ilegales), erradicación manual con aspersores de espalda o cualquier otro método de utilización del glifosato.

Tipos de medidas de resultados

Resultados primarios

Muertes: Muertes confirmadas durante el periodo de tiempo de seguimiento o evaluación de cada estudio.

Resultados secundarios

Se tendrán en cuenta signos, síntomas o síndromes relacionados con los siguientes diagnósticos:

- Dermatológicos
- Respiratorios

- Neurológicos
- Oncológicos
- Genéticos
- Abortos
- Efectos reproductivos
- Niveles de metabolitos en pruebas biológicas

Métodos para identificar los estudios

Se seleccionaron los estudios que cumplan los criterios de inclusión sin importar el idioma, o estado de la publicación (estudios publicados, sin publicar, en prensa y en progreso).

Se limitaron los estudios según la fecha de publicación, excluyendo aquellos anteriores a 1990.

Criterios de búsqueda

Electrónicas

La sensibilidad de la estrategia de búsqueda se mejoró al incluir palabras clave para los tipos de estudios epidemiológicos.

Los autores buscaron las referencias positivas para la selección ubicadas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Ovid platform)
- MEDLINE®, Ovid platform
- MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid platform
- MEDLINE® Daily Update, Ovid platform
- EMBASE, Ovid platform
- LILACS, IAHx interface

Todas las búsquedas estuvieron actualizadas a marzo de 2016.

En otros medios

Se identificaron estudios relevantes buscando en los siguientes recursos:

- Plataformas de registros de ensayos clínicos: WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>).
- Web of Science®
- Búsqueda manual en journals:
 - Pest Management Science
 - Journal of Agricultural and Food Chemistry
 - Environmental Science and Pollution Research International
 - The Journal of toxicological Sciences
- Búsqueda manual de revisiones sistemáticas previas y otras publicaciones relevantes de este tema.

Recolección de datos y análisis

Selección de estudios

Los autores aplicaron la estrategia de búsqueda utilizando una combinación de vocabulario controlado (MeSH, Emtree, DeCS, incluyendo términos explotados) y terminología libre (para tener en cuenta variantes de escritura, sinónimos, acrónimos y truncaciones) para “glifosato” “surfactante+glifosato)” “metabolito del glifosato” “metabolito ampa” y “efectos en la salud”, con etiquetas de campo (título y resumen), operadores de proximidad (adj) y operadores booleanos (OR, AND).

Lo anterior en razón a que las estrategias de búsqueda se deben construir con vocabulario controlado (exp/), palabras textuales (.tw), sinónimos, etiquetas de campo (:ab,ti) y términos relacionados para cada concepto, mezclando cada término con un operador Booleano, “OR”, el cual quiere decir que el artículo contendrá al menos uno de los términos de búsqueda.

Si los investigadores desean encontrar resultados que incluyan los dos términos utilizarán el operador Booleano AND.

El diagrama de flujo Prisma es un grupo de ítems mínimos basados en la evidencia que se deben reportar en las revisiones sistemáticas y los meta-análisis. La gráfica 3 presenta el diseño del diagrama de flujo Prisma.

La razón de la exclusión de los artículos está contenida en la sección “Características de los estudios excluidos”, de manera amplia y detallada, para permitir la trazabilidad del proceso de exclusión.

Manejo y extracción de datos

Se diseñó un formato de extracción de datos y un autor, de forma independiente, recolectó las siguientes características:

Información general

- Nombre de la persona que extrae la información
- Citación de la referencia
- Detalles del contacto del autor del estudio
- Tipo de publicación

Elegibilidad del estudio

- Tipo de estudio
- Participantes
- Criterios de exclusión
- Tipos de intervención
- Tipos de comparadores
- Decisión de exclusión

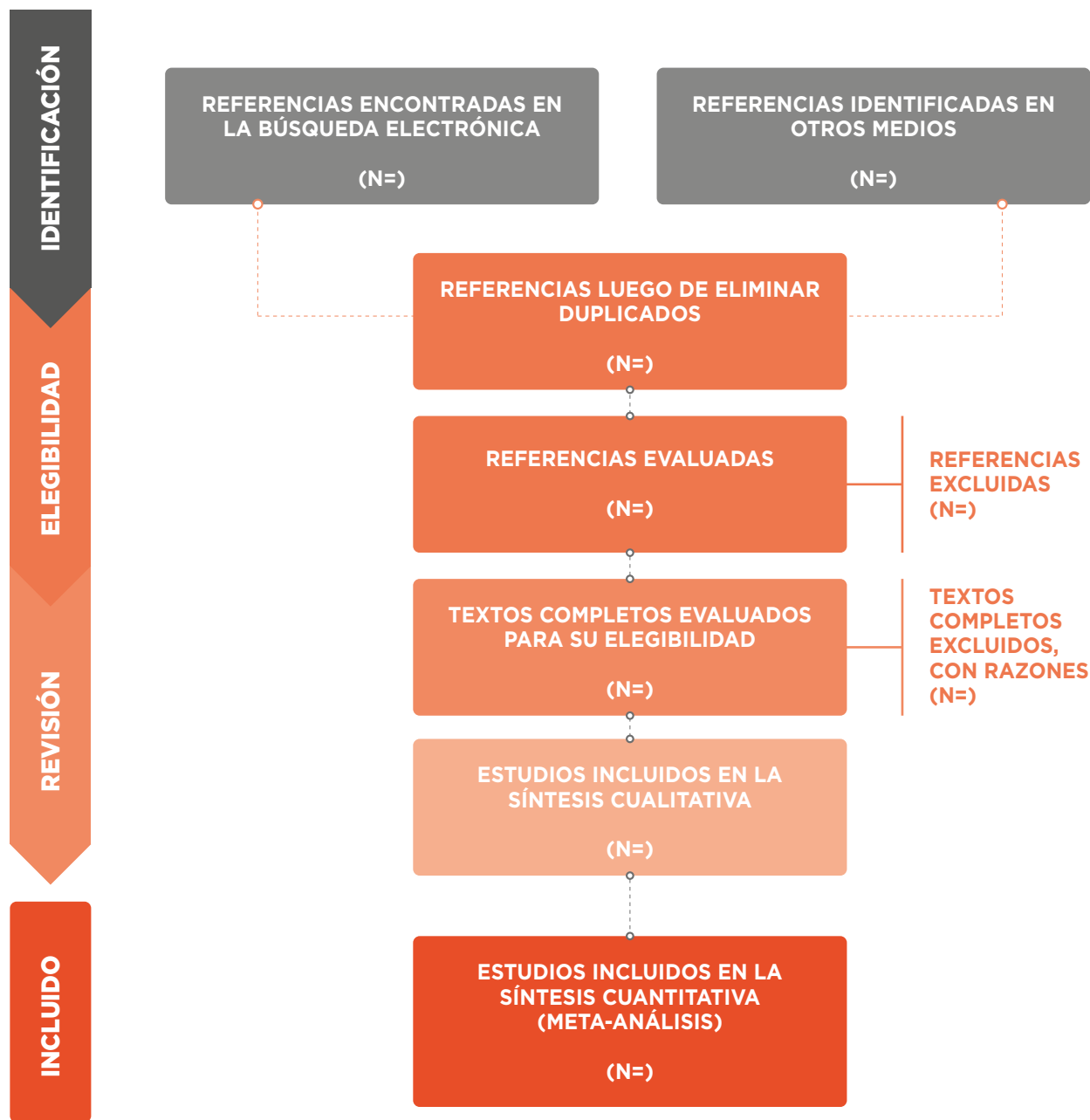
Características de los estudios incluidos

Métodos

- País
- Diseño
- Financiación

GRÁFICA 3

DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA⁷



.....

⁷ Tomado de <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.doc>.

- Duración del estudio
- Duración de la participación
- Aprobación ética

Participantes

- Descripción de la población
- Escenario
- Criterios de inclusión
- Criterios de exclusión
- Métodos para reclutar participantes
- Total de personas incluidas
- Pérdidas en el seguimiento
- Edad
- Sexo
- Raza/Etnia
- Método diagnóstico

Desenlaces

- Nombre del desenlace
- Tiempos en el que se miden los desenlaces
- Tiempos que se reportan
- Persona que mide el desenlace
- Cómo se evaluaron los desenlaces
- Imputación de datos perdidos

Análisis de los datos

- Comparador
- Desenlace
- Tiempo
- Resultado (número de eventos en cada grupo)
- Cualquier otro resultado reportado
- Número de participantes perdidos
- Unidad de análisis

- Métodos estadísticos

Medición de riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Primero, un autor, de forma independiente, midió el riesgo de sesgo para cada estudio siguiendo los criterios del “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (38). Posteriormente, los desacuerdos se resolvieron por discusión donde se evaluó el riesgo de sesgo según el tipo de estudio incluido y se recolectó la información en el software RevMan 5⁸. En tercer lugar, y solo en el caso de que se tratase de un ensayo clínico, se evaluaron los siguientes dominios:

- Generación de la secuencia aleatoria
- Ocultamiento de la intervención /exposición
- Cegamiento de la intervención /exposición
- Cegamiento de los desenlaces
- Datos incompletos
- Sesgo de reporte selectivo
- Otros

Para otros tipos de estudio se utilizaron los criterios de la lista de chequeo STROBE⁹, para analizar sesgos potenciales en el diseño y presentación de los resultados.

Medición del efecto del tratamiento

Los estudios incluidos no se pudieron combinar mediante un meta-análisis debido a que hay una mezcla de comparaciones de diferentes exposiciones con distintos comparadores, es decir, cada combinación de población, exposición y comparador debieron ser consideradas por separado.



⁸ Software que permite la síntesis de la información, así como la elaboración de gráficos de reporte y análisis de los datos extraídos. Este software se utiliza en revisiones con metodología Cochrane.

⁹ STROBE es una iniciativa que ayuda a fortalecer el reporte de estudios observacionales en epidemiología. Se puede utilizar también para evaluar artículos, ya que de forma similar al PRISMA da lineamientos de lo que se debe reportar.

Para datos dicotómicos se presentan aquellos en forma de riesgo relativo. En caso de que estos fuesen continuos se utilizó la diferencia de promedio, las dos medidas se calcularon con intervalos de confianza del 95%.

Unidad de análisis

Cuando se identificó un estudio que expuso o aleatorizó participantes a varios grupos, se determinó qué grupo es relevante para esta intervención. Para evitar confusión, se reportaron todos los grupos de intervención/exposición del estudio en la tabla “característica de los estudios incluidos” en el campo de notas, dando una descripción de los grupos relevantes para la revisión y solo aquellos que se utilizaron para el análisis.

Tratamiento a datos perdidos

En los estudios incluidos no hubo reporte de datos perdidos, por tanto, no se consideró necesario contactar a los autores de los estudios. Adicionalmente, al no encontrarse datos perdidos no se imputaron datos ni se utilizó un análisis de sensibilidad para evaluar su inclusión.

Medición de la heterogeneidad

Normalmente, los estudios incluidos en una revisión sistemática son diferentes. Cualquier tipo de variabilidad entre estos puede ser llamada heterogeneidad. La variabilidad en los participantes del estudio, intervenciones y desenlaces pueden ser descritos como diversidad clínica y la variabilidad en el diseño del estudio como diversidad metodológica. La variabilidad en los efectos de las intervenciones o exposiciones a ser evaluadas es conocida como heterogeneidad estadística y es la consecuencia de la diversidad clínica, metodológica, o ambas, entre los estudios (1).

Uno de los objetivos de una revisión es determinar qué tan diversos son los estudios incluidos. Así mis-

mo, los meta-análisis deben considerar grupos de estudio lo suficientemente homogéneos en términos de participantes, intervenciones y desenlaces para proveer una medida de resumen significativa por lo que evaluar esta heterogeneidad se hace importante (1).

En este caso no se hizo meta-análisis, motivo por el que no se evaluó la heterogeneidad estadística de los estudios incluidos.

Medición del riesgo de reporte

Cuando se sospeche un sesgo de reporte se intentará contactar a los autores originales de cada estudio para evaluar los datos perdidos. Cuando esto no es posible, se considera un alto riesgo de sesgo para este ítem.

Síntesis de datos

Se realizó un análisis estadístico utilizando el software Review Manager (RevMan) 5.2. Adicionalmente se utilizó el software Grade Profiler para generar las tablas de calidad de la evidencia.

Análisis de sensibilidad

Se excluyeron del análisis estudios con las siguientes características para darle robustez a los resultados:

- Estudios con muchos datos perdidos en el desenlace
- Estudios con múltiples exposiciones/intervenciones
- Estudio con riesgo de sesgo alto

Resultados

Descripción de los estudios:

Resultado de la búsqueda

Se encontraron 2.197 referencias en las búsquedas electrónicas, luego de revisarlas, 67 textos completos fueron elegibles para su evaluación. De estos estu-

En total se incluyeron 32 estudios conducidos en diferentes países. Ocho en células, siete en animales, 16 en humanos y unos en ecosistemas

dios, 30 cumplieron los criterios de inclusión y 35 fueron excluidos por diferentes razones que se explican más adelante (ver gráfica 1).

Estudios incluidos

En total se incluyeron 32 estudios conducidos en diferentes países: ocho en células (1-8), siete en animales (9-15), 16 en humanos (17-32) y uno en ecosistemas (33).

Los desenlaces evaluados en los estudios en células varían en cambios en el DNA, la frecuencia de alteraciones nucleares, así como la secreción de ATP, entre otros.

Por otro lado, en animales se tuvieron en cuenta desenlaces como la ingesta de alimentos, agua, peso corporal, de igual modo, efectos en sus fetos y la mortalidad.

En cuanto a los estudios en humanos, los que fueron incluidos tuvieron en cuenta la ocurrencia de todos los tipos de cáncer, también síntomas relacionados con el uso de glifosato como dolores de cabeza, irritación ocular, lesiones de la piel, entre otros. Igualmente, las investigaciones evalúan la ocurrencia de enfermedades metabólicas, dificultades reproductivas, disfunciones sexuales, la medición de hormonas tiroideas y sexuales, y variables hemodinámicas

como los niveles de hemoglobina y hematocrito.

A continuación se presenta el resumen de los objetivos, la metodología y los resultados de los estudios incluidos:

Estudios en células

El estudio de Martini 2012 (1) utilizó la línea celular 3T3-L1 fibroblástica, la cual es utilizada para estudiar la diferenciación adipocítica, con el propósito de investigar el efecto de la formulación comercial de glifosato en la proliferación, sobrevivencia y diferenciación. Se encontró que el tratamiento de crecimiento exponencial de las células con glifosato por 48 horas inhibió la proliferación con un patrón dosis dependiente. Adicionalmente, el tratamiento con glifosato a una dilución 1:2000 durante 24 o 48 horas inhibió la proliferación y aumentó la muerte celular en un patrón dependiente del tiempo. Los autores muestran que el tratamiento de estas líneas fibroblásticas con glifosato aumenta la actividad de la caspasa-3 y la anexina-V, los cuales son indicadores de apoptosis. También se encontró que luego de remover el glifosato, las células restantes fueron capaces de recuperar sus tasas de proliferación. Por otro lado, el glifosato inhibió la diferenciación de los fibroblastos 3T3-L1 a adipocitos. Los autores concluyen que el glifosato representa un riesgo potencial en la salud humana y el ambiente.

En el estudio de Mladinic 2009 (2) se evaluó la gen toxicidad y el potencial oxidativo del glifosato en linfocitos humanos a concentraciones similares a las encontradas en las exposiciones ocupacionales y residenciales. Las pruebas fueron realizadas con y sin activación metabólica. La habilidad de reducción férrica del plasma (FRAP), las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el hOGG1 modificado fueron utilizados para medir el potencial oxidativo del glifosato en el ADN (S9). La gen toxicidad fue evaluada por el análisis de micro núcleos y otras inestabilidades nucleares aplicando pruebas al centrómero.

La prueba de cometa alcalino mostró un aumento significativo en el tamaño de la cola (20,39 μm) e intensidad (2,19%) para 580 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y un aumento de la intensidad de la cola de 1,88% a 92,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, comparado con los valores de control con valores de 18,15 μm para la medición de la cola y una intensidad de 1,14%. Con S9, la medición de la cola se aumentó de forma significativa para todas las concentraciones probadas: 3,5; 92,8 y 580 $\mu\text{g}/\text{ml}$.


Al utilizar la prueba cometa hOGG1, también se presentó un aumento significativo con la intensidad de la cola (2,91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con S9 y 589 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sin S9). Sin S9, la frecuencia de micro núcleos, nudos nucleares o puentes nucleoplásmicos se aumentó a concentraciones de 3,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y mayores. La presencia de S9 elevó de forma significativa la frecuencia de inestabilidades nucleares solo por 580 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los valores FRAP se aumentaron a 580 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sin importar la activación metabólica, mientras que los valores TBARS aumentaron de forma significativa. No se evidenció un efecto dosis respuesta.

El objetivo del estudio de Monroy 2005 (3) fue evaluar la citotoxicidad y la genotoxicidad del glifosato en células humanas normales (GM38) y en células humanas de fibrosarcoma (HT1080). En este estudio la citotoxicidad aguda y crónica se determinó exponiendo las células en cultivo a diferentes concentraciones de glifosato, y se analizó la viabilidad celular utilizando cristal violeta y colorante de exclusión azul de tripano. La genotoxicidad se determinó por medio del ensayo del cometa y los datos se analizaron usando la prueba de Dunnet. Se encontró, en cuanto a la citotoxicidad crónica las células GM38 y las HT1080, presentó un efecto dependiente de la dosis después del tratamiento con glifosato en concentraciones de 5,2 a 8,5 mM y 0,9 a 3,0 mM. En cuanto a citotoxicidad aguda, las células GM38 y las HT1080 expuestas a un rango de concentraciones de 4,0 a 7,0 mM, 4,5 a 5,75 mM y 4,0 a 7,0 mM, presentaron una viabilidad mayor al


80%. Se evidenció daño en el ADN después del tratamiento con glifosato en concentraciones de 4,0 a 6,5 mM para las células GM38 y de 4,75 a 5,75 mM para las células HT1080.

La investigación de Neiva 2010 (4) tuvo por objetivo buscar, in vitro, los efectos del glifosato en la agregación plaquetaria humana así como en la coagulación. La agregación plaquetaria fue determinada utilizando plasma rico en plaquetas utilizando los agentes 6 μM -adenosin difosfato, 6 μM -epinefrina y 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ -colágeno. Al pretratamiento con 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de glifosato se encontró una hipofunción significativa de los tres agentes agregados. El efecto inhibitorio fue dosis dependiente a dosis de 50 a 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La liberación de ATP fue menor para las plaquetas tratadas con glifosato después de la estimulación con colágeno. Por otro lado, el glifosato no promovió efectos inhibitorios en el tiempo de protrombina, tromboplastina y tiempo de trombina.

En Peixoto 2005 (5) se estudió la toxicidad potencial del herbicida Roundup® en mitocondrias de hígado de ratas. El Roundup® estimuló la respiración relacionada con el succinato, con colapso simultáneo del potencial eléctrico transmembrana, mientras que el glifosato utilizado en las mismas



Los estudios en células incluyen cambios en DNA, la frecuencia de alteraciones nucleares y la secreción de ATP



La búsqueda electrónica arrojó 2.197 referencias de las cuales se eligieron para evaluar 67 textos

concentraciones no indujo ningún efecto significativo. Adicionalmente, el Roundup® deprimió el estado respiratorio cerca del 40% a 15 mM. El sistema fosforilativo fue afectado por el efecto directo e indirecto de la actividad ATPasa FOF1. La adición de concentración de Roundup® a la mitocondria resulta en una permeabilización no específica de la membrana. Por tanto, la fosforilación oxidativa también está relacionada a permeabilización no específica de la membrana. El glifosato solo no mostró ningún efecto relevante en las medidas bioenergéticas mitocondriales. Las diferencias en la toxicidad observadas pueden ser atribuidas a algunos productos del Roundup® o a un efecto sinérgico entre el glifosato y los productos formulados.

El estudio de Adriano Martínez (6) pretende clarificar la posible existencia de las bases moleculares del Linfoma no Hodking asociado al uso de glifosato. Las células mononucleares de sangre periférica, procedentes de individuos sanos, se expusieron a diversas concentraciones de glifosato puro y del producto comercial Roundup®, con el propósito de evaluar el efecto citotóxico de estos dos agentes usando ensayos con el reactivo XTT y el método de exclusión con azul de tripano. Los resultados preliminares muestran que ambos productos exhibieron

un efecto citotóxico el cual fue significativamente mayor en las células tratadas con Roundup®, es decir, con glifosato.

En el estudio de Thongprakaisang 2013 (7) se centra en los efectos del glifosato puro sobre los receptores de estrógeno (RE) la actividad transcripcional mediada y sus expresiones. El glifosato ejerce efectos proliferativos solamente en cáncer de mama dependiente de hormonas humanas, células T47D, pero no en la hormona independiente de cáncer de mama, las células MDA-MB231, en 1012 a 106 M en buenas condiciones de retirada de estrógenos. Las concentraciones de glifosato proliferativas que indujeron la activación del elemento de respuesta a estrógenos, actividad de transcripción (ERE), fueron 5-13 veces del control en las células T47D-KBluc y esta activación fue inhibida por un estrógeno antagonista, ICI 182.780, lo que indica que la actividad estrogénica de glifosato fue mediada vía ERs. Por otra parte, el glifosato también alteró las expresiones ERa y b. Estos resultados indican que las concentraciones bajas y ambientales relevantes de glifosato poseían actividad estrogénica.

Marc, 2002 (8) investigó el efecto en la regulación del ciclo celular en el Roundup®. Como un sistema modelo utilizaron las primeras divisiones embrionarias de los erizos de mar seguido de la fertilización, las cuales son apropiadas por el estudio de la regulación del ciclo celular universal sin interferencia con la transcripción. Se observó que el 0,8% del Roundup® induce un retraso en las primeras divisiones celulares de los embriones de erizos de mar. Este retraso es dependiente de la concentración del Roundup® y puede ser inducido aumentando las concentraciones de glifosato en la presencia de concentraciones subóptimas. El efecto del Roundup® no fue letal y tuvo en cuenta un retraso en la fase M del ciclo celular. Desde que el CDK1/ciclina B regula universalmente la fase M del ciclo celular, lo autores analizaron la activación de esta durante la primera división del de-

sarrollo temprano. El Roundup® retrasó la activación de la CDK1/ciclina B in vivo, además de inhibir la tasa de síntesis proteica global sin prevenir la acumulación de ciclina B.

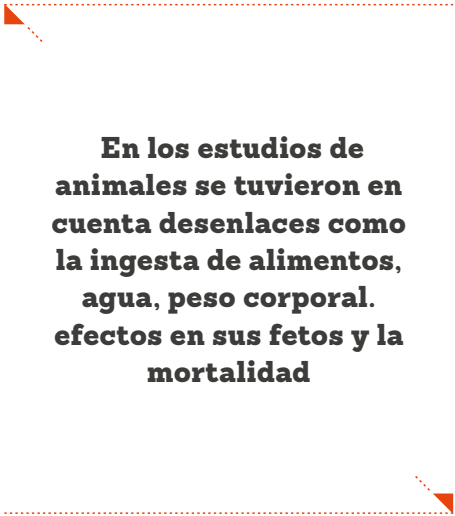
Estudios en animales

El estudio de Buskhul 2006 (9) menciona que la exposición por glifosato puede inducir daño en la salud; malformaciones, mortalidad materno-fetal, toxicidad, cambios en la respiración, cambios celulares, geno y citotoxicidad, y generar alteraciones del comportamiento sexual. El objetivo de este estudio fue evaluar la exposición subcrónica del glifosato durante 30 días, en ratas hembras y machos, tratadas oralmente con 250 o 500 mg/kg/día o agua, como control, en el ciclo estral y el comportamiento sexual. La recolección de secreción vaginal fue realizada a los días 5, 10, 15, 20, 25 y 30. El comportamiento sexual fue evaluado por lordosis y la cantidad del número de hembras, así como el número y latencia de la montura, eyaculaciones e intromisión por machos. El resultado del estudio mostró alteraciones que el ciclo estaba alterado y el número de lordosis se encontraba reducido, probablemente asociado a los efectos del glifosato, generando estrés en las hembras y alterando el ciclo estral. El tratamiento no afectó el comportamiento sexual de los machos.

Por otra parte, Daruich 2001 (10) estudió el efecto del herbicida en varias enzimas en ratas preñadas. Se estudiaron tres enzimas citosólicas: isocitrato deshidrogenasa NADP dependiente, deshidrogenasa glucosa-6-fosfato, y deshidrogenasa málica en el hígado, corazón, y cerebro de ratas preñadas Wistar. El tratamiento fue administrado durante 21 días de preñez, con una semana como el periodo de aclimatación. El resultado sugiere que la exposición materna a agroquímicos durante la preñez induce una variedad de anormalidades funcionales en actividades específicas de las enzimas en los órganos estudiados de las ratas preñadas y sus fetos.

El estudio de Greim 2015 (11) discute las bases de los estudios toxicológicos informando las evaluaciones regulatorias que son de interés comercial y sus propiedades en la naturaleza. Los autores obtuvieron acceso a los datos carcinogénicos enviados a las agencias regulatorias y presentan los resultados de cada estudio, seguido de un peso de la evaluación de la evidencia de los datos de incidencia de tumores. Fueron incluidos 14 estudios sobre carcinogenicidad (9 ratas y 5 ratones). No hubo evidencia del efecto carcinogénico relacionado con el tratamiento de glifosato.

En el estudio de Lushchak 2009 (12) se estudia los efectos de Roundup® (glifosato con polioxetileno) en los marcadores de estrés oxidativo y la defensa antioxidante en peces *Carassius auratus*. Los peces recibieron 96 horas de exposición a Roundup® a concentraciones de 2,5 a 20 mg/L. la exposición a Roundup® no afectó los niveles de peróxidos lipídicos (LOOH) a nivel cerebral o de hígado. En riñón el grupo que recibió 10 mg/L tuvo una elevación de LOOH de 3,2 veces su valor. La exposición a herbicida tampoco tuvo efecto en las concentraciones de los tioles proteicos o los tioles de bajo peso molecular en riñón, pero hubo una supresión selectiva de los tioles de bajo peso molecular en un 26 a 29% a nivel de cerebro e hí-



En los estudios de animales se tuvieron en cuenta desenlaces como la ingesta de alimentos, agua, peso corporal. efectos en sus fetos y la mortalidad

gado. La exposición a Roundup®, generalmente, suprimió las actividades de la dismutasa superóxido (SOD), glutatión S-transferasa (GST), glutatión reductasa y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en los tejidos de los peces. Por ejemplo, la actividad de SOD se redujo en un 51 a 68% en cerebro, 58 a 67% en hígado y 33 a 53% en riñón en los peces expuestos a Roundup®. La actividad de la GST disminuyó en un 29 a 34% en el hígado. Sin embargo, la actividad de la catalasa aumentó tanto en hígado como en riñón en los peces expuestos a pesticidas.

Marc y Cols 2005 (13) en un estudio realizado en erizos de mar expuestos a glifosato, encontraron que la amina del surfactante polioxietileno (uno de los componentes del Roundup®) fue altamente tóxica en los embriones cuando se probó sola por lo que podría contribuir a la inhibición de la incubación y eclosión de huevos. De forma correlacionada, el herbicida inhibió la transcripción global lo que sigue a la fertilización en el estadio celular 16. La inhibición de la transcripción fue dependiente de la dosis en el rango de concentración milimolar del glifosato. Un fragmento 1257-bp de la enzima que transcribe la eclosión de *Sphaerechinus granularis* fue clonada y secuenciada; esta transcripción tuvo un retraso de 2 horas en los embriones tratados con pesticida.

En Paganelli 2010 (14) se utilizaron embriones de *Xenopus laevis* incubados en diluciones de 1/5000 de herbicidas basados en glifosato. Los embriones tratados tuvieron alteraciones altamente marcadas en la cresta cefálica y cresta neural, así como acortamientos del eje anteroposterior. Las alteraciones en la cresta neural fueron correlacionadas con deformidades en los cartílagos craneanos, en los estadios de renacuajo. Los embriones inyectados con glifosato puro mostraron fenotipos similares. Además, estos productos producen efectos similares en embriones de pollo, mostrando una reducción de las vesículas ópticas, y microcefalia. Esto sugiere que el glifosato, por sí mismo, fue responsable por los fenotipos ob-

servados, más allá del surfactante u otros componentes de la formulación comercial. Un ensayo en genes reveló que el tratamiento con glifosato aumentó la actividad del ácido retinoico endógeno (AR) en los embriones *Xenopus*.

En el estudio de Bernal 2009 (15) se caracterizó la toxicidad en ranas colombianas, para esto se expusieron renacuajos en el estadio 25 de la escala de Gosner de *Scinax ruber*, *Dendrosophus microcephalus*, *Hypsiboas crepitans*, *Rhinella granulosa*, *Rhinella marina*, *Rhinella typhonius*, *Centrolene prosoblepon*, y *Engystomops pustulosus* a la mezcla para la coca a concentraciones de glifosato de 1 a 4,2 mg a.e./L diluida en agua potable libre de cloro, en recipientes de vidrio. Se adicionó Cosmo-Flux® (2,3% v/v) al Glyphos® en la proporción de 2,3% v/v, tal como se utiliza en la aplicación aérea para el control de la coca. Las exposiciones fueron durante 96 h a $23 \pm 1,5^\circ\text{C}$, con ciclos de luz oscuridad 12:12. Las soluciones de prueba fueron renovadas cada 24 h. Las concentraciones, medidas durante la primera hora, a las 24 h y a las 96 h utilizando ELISA (Abraxis, LLC), variaron de 70 a 130% de los valores nominales. Los valores de LC50 variaron de 1.200 a 2.780 μg de glifosato a.e. /L para las ocho especies evaluadas. Los valores mencionados sugirieron que la sensibilidad de estas especies a las formulaciones de glifosato tipo Roundup® es similar a la observada en otras especies tropicales y templadas.

Estudios en humanos

De Roos 2005 (16) evaluó la asociación entre la exposición y la incidencia de cáncer en el estudio de salud en agricultura, con un estudio de cohorte prospectiva a 57.311 aplicadores de pesticidas licenciados en Iowa y Carolina del Norte. La información detallada del uso de pesticidas y otros factores fue obtenido de un cuestionario auto administrado completado al momento en que se reclutan los pacientes (1993-1997). Entre los aplicadores privados y comerciales,

75,5% reportaron haber utilizado glifosato, de los que más del 97% eran hombres. En el análisis, la exposición de glifosato fue definida como a) haber mezclado o aplicado productos que contienen glifosato; b) el tiempo de vida acumulado de uso, o los “días de exposición acumulados” (años de uso-días/año), y c) intensidad acumulada de exposición. Se utilizó una regresión de Poisson para estimar las relaciones exposición-respuesta entre el glifosato y la incidencia de todos los cánceres combinados y 12 subtipos comunes de cáncer. La exposición de glifosato no se asoció con la incidencia de cáncer total o con la mayoría de los subtipos de cáncer estudiados. Se sugiere una asociación con la incidencia de mieloma múltiple que debe ser seguido por más casos en la cohorte.

El estudio de Faria 2009 (17) tiene el propósito de describir la exposición ocupacional del envenenamiento agudo por pesticidas, especialmente los organofosfatos, así como la incidencia de esta. Se trata de

un estudio descriptivo que incluyó 290 familias que cultivan frutas en el municipio de Bento Goncalves, al sur de Brasil, este estudio fue conducido en dos estadios en 2006. 241 de esos trabajadores completaron los dos estadios, los cuales corresponden a los periodos de uso bajo e intenso de pesticidas. Los datos de la propiedad, la exposición ocupacional de los pesticidas, los datos sociodemográficos y la frecuencia de los problemas de salud se recopilaron utilizando un cuestionario estandarizado. El envenenamiento fue caracterizado en reportes de cada episodio, los síntomas relacionados al pesticida y la examinación de la colinesterasa plasmática. Los casos se clasificaron de acuerdo con la matriz propuesta por la Organiza-

ción Mundial de la Salud (OMS). En promedio, cada propiedad utilizó 12 tipos diferentes de pesticidas, principalmente glifosato y organofosfatos. Varios de los trabajadores utilizaron tractores para la aplicación de los pesticidas (87%), dejaban de lado los contenedores para la recogida selectiva de basura (86%) y usaban equipo protector durante sus actividades relacionadas con pesticidas (más del 94%). Entre estas familias de granjeros, el 4% reportaron ocurrencia de envenenamiento por pesticidas y en los 12 meses

anteriores a la investigación, 19% en algún momento de sus vidas reportan este evento. De acuerdo con los criterios propuestos por la OMS, el 11% de las personas clasificaron como casos probables de envenenamiento agudo. Dentro de los trabajadores que utilizaron organofosfatos, el 2,9% presentaron dos o más síntomas relacionados a pesticidas y un 20% tuvo una reducción en la colinesterasa.

El estudio de Soares 2012 (18) pretendió identificar y

discutir acerca de algunos de los mayores riesgos asociados al uso de pesticidas en la producción de soya en el estado de Mato Grosso, en Brasil. Se trata de un estudio descriptivo exploratorio piloto que fue conducido entre 2008 y 2009, utilizando triangulación metodológica, en este se comparó lo siguiente: análisis de la base de datos de agricultores, de indicadores biológicos de exposición a pesticidas y de contaminación en la lluvia por estos químicos. El análisis de la información de consumo de pesticidas mostró que hay un uso creciente y alto de pesticidas en la producción de soya, particularmente, el glifosato. En el de la lluvia se evidenció la ocurrencia de los diferentes residuos de pesticidas, indicando la amplifica-

Los estudios en humanos tuvieron en cuenta la ocurrencia de todos los tipos de cáncer y otros síntomas como los dolores de cabeza, irritación ocular, lesiones en la piel, entre otros

ción del riesgo en el lugar de trabajo. Esta exposición ambiental también se detectó en el análisis biológico entre los trabajadores y residentes de la plantación de las áreas vecinas.

Dabrowski 2014 (19) menciona que Suráfrica es uno de los usuarios más grandes de pesticidas en el África subsahariana y que varios estudios han dado luces en la ocurrencia del uso de pesticidas en los recursos acuáticos. El pobre manejo del tratamiento del agua, combinado con una alta dependencia del líquido no tratado, crea un potencial para la exposición de comunidades humanas a los pesticidas y sus asociaciones con los efectos de salud. En este estudio se identificaron los 25 pesticidas principales. La metodología aplicada provee un nivel básico de información importante que puede ser utilizada para desarrollar programas de monitoreo, identificando áreas prioritarias para el manejo de intervenciones e investigar estrategias de mitigación óptimas.

En el estudio de Manfo 2012 (20) se investigó el efecto de los agropesticidas en la reproducción masculina en granjeros de Djutitsa (Camerún). Al final del estudio, a 47 granjeros se les hicieron preguntas sobre su estado de salud y el uso de pesticidas en la agricultura. Después de esto, se tomaron muestras sanguíneas para la medición de hormonas sexuales incluyendo hormona luteinizante sérica (LH), hormona foliculo-estimulante (FSH), androstenediona, testosterona, así como globulina unida a hormonas sexuales (SHBG). Adicionalmente se midió la triiodotironina sérica (T3) y tiroxina (T4). 37 hombres no expuestos a agropesticidas fueron reclutados como grupo control. 56 pesticidas que contienen 25 sus-

tancias activas fueron utilizados por los granjeros reclutados en el estudio, y varios de sus síntomas fueron relacionados con el uso de esos químicos. Comparados con el grupo control, no hubo diferencias significativas en las mediciones de FSH, LH, SHBG, estradiol, y las hormonas tiroideas. Los granjeros tenían menor testosterona sérica (20,93 +/- 1,03 nM vs. 24,32 +/- 1,32 nM; $P < 0,05$) y un alto nivel de androstenediona (3,83 +/- 0,20 nM vs. 2,80 +/- 0,15 nM; $P < 0,001$). La testosterona sérica libre, así como

la biodisponible no presentaron cambios, mientras que la relación estradiol/testosterona y androstenediona/testosterona estuvo aumentada significativamente (0,45 +/- 0,03% vs. 0,33 +/- 0,02%; $P < 0,01$ y 12,26 +/- 3,64 vs 19,31 +/- 6,82; $P < 0,001$, respectivamente). Esto sugiere que los granjeros masculinos de Djutitsa (Camerún) están expuestos a agropesticidas por el mal uso de herramientas protectoras.

El propósito del estudio de Jauhainen 1991 (21) fue medir

la exposición de los trabajadores de bosques al herbicida glifosato durante su labor de limpieza con el equipo y rociadores de herbicida. Los dos grupos, el de expuestos y no expuestos, tienen cinco personas que fueron examinadas medicamente antes y después de una semana de ocupación (incluyendo pruebas de laboratorio) para evaluar los posibles efectos de salud. Adicionalmente, la exposición a glifosato fue medida en el grupo de expuestos de muestras tomadas de las zonas respiratorias de los obreros y de muestras urinarias recolectadas durante las tardes de la jornada laboral. Las pruebas de laboratorio y el glifosato urinario se analizaron de forma repetida en el grupo de expuestos tres semanas después, es de-

Las investigaciones en humanos también evalúan la ocurrencia de enfermedades metabólicas, dificultades productivas, disyunciones sexuales, y la medición de hormonas tiroides y sexuales

cir, cuando los hombres ya no trajinaban con el herbicida. La exposición a glifosato en la zona respiratoria de los operarios fue baja. El valor más alto resultó ser de 15,7 microgramos/m³. En este estudio, el método de monitoreo biológico también fue desarrollado para seguir la exposición de los trabajadores a glifosato. Las concentraciones urinarias fueron encontradas bajo la detección de cromatografía de gases y fue menos de 0,1 ng/microL (menos de 1,0 mumol/L). No se encontraron diferencias mayores, tanto en la examinación médica como en las pruebas de laboratorio entre los grupos antes y después del periodo laboral.

En el estudio de Mejía y Camacho 2015 (22) se describe que la aspersión aérea de los cultivos de coca con herbicidas (glifosato) es una de las principales estrategias antidrogas implementadas bajo el llamado Plan Colombia. Esta iniciativa hace uso de una base de datos única que contiene registros individuales de diagnósticos médicos de todas las personas que asistieron a alguna entidad prestadora de servicios médicos entre 2003 y 2007, así como información diaria sobre la presencia de campañas de aspersión aérea de cultivos ilícitos y erradicación manual municipal. Los resultados de este estudio indican que la exposición al glifosato utilizado en las campañas de aspersión aérea de cultivos de coca aumenta la probabilidad de sufrir trastornos en la piel (problemas dermatológicos) y abortos. Para el caso de problemas respiratorios, no se encontraron evidencias estadísticamente significativas sobre este tipo de diagnósticos. Por otro lado, los autores encontraron que los cambios negativos de corto plazo, asociados a la erradicación manual, hacen que disminuya la probabilidad de sufrir problemas respiratorios, dermatológicos y prevalencia de abortos.

En el informe de Solomon 2005 (23) se concluyó que en el programa de aspersión aérea en Colombia los efectos del glifosato en salud humana eran mínimos. La toxicidad aguda del producto formulado y Cosmo-Flux® para los animales de experimentación

era muy baja, las probables exposiciones eran bajas, así como la frecuencia de exposiciones. Cuando estos riesgos se comparan con otros asociados con la deforestación, el uso sin control y sin vigilancia de otros plaguicidas para proteger la coca y la amapola, y las exposiciones a sustancias utilizadas en el procesamiento de la materia prima a cocaína y heroína, resultan esencialmente despreciables.

Con base en la evidencia y los datos expuestos anteriormente y los resultados de una serie de estudios específicos llevados a cabo para esta evaluación, el panel concluyó que los riesgos para el ambiente del uso del glifosato y el Cosmo-Flux® en la erradicación de la coca y la amapola en Colombia eran pequeños en la mayoría de las circunstancias. Así mismo, los peligros de los efectos directos sobre la vida silvestre terrestre como mamíferos y aves se consideraron despreciables, así como lo eran para los insectos beneficiosos como las abejas. Pueden existir riesgos moderados para algunos animales acuáticos silvestres en algunas localidades en donde se encuentran cuerpos de agua superficiales y estáticos localizados en la vecindad de los cultivos de coca cuando estos sean asperjados accidentalmente.

La investigación de Sanín 2009 (24) tuvo por objeto probar si existía asociación entre el uso de glifosato aplicado por aspersión aérea para la erradicación de cultivos ilícitos (cocaína y amapola) y el tiempo para quedar en embarazo (TTP, Time-To-Pregnancy) en edad fértil. Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte (con un índice de exposición ecológica) del primer embarazo en 2.592 colombianas en edad fértil, de cinco regiones con diferentes usos de glifosato. Las mujeres fueron encuestadas respecto de su potencial reproductivo, hábitos de vida e historia laboral, predictores del tiempo para embarazo (TTP), el que fue medido en meses. El odds ratio de fecundidad (OR) se calculó utilizando un análogo discreto del tiempo del modelo de riesgo proporcional de Cox. Hubo diferencias entre regiones. En el modelo multivariado final,

el principal predictor fue la región, ajustada por relación irregular con la pareja, edad materna y primer embarazo y, marginalmente, consumo de café y percepción personal de contaminación del agua. Boyacá, una región con cultivos tradicionales y recientemente con cultivos ilícitos con erradicación sin aspersión de glifosato (erradicación manual), tuvo riesgo mínimo y fue la región de referencia. Otras, incluyendo la Sierra Nevada (área control con agricultura orgánica), Putumayo (cultivos ilícitos y programa intensivo de erradicación mediante aspersión) y el Valle del Cauca tuvieron el mayor riesgo para un mayor TTP, con el mayor riesgo para el Valle del Cauca (OR 0,15; IC 95%; 0,12; 0,18), una región productora de caña de azúcar con historia de uso de glifosato y otros químicos durante más de 30 años. La disminución de la fecundidad en algunas regiones no se asoció con el uso de glifosato para erradicación por aspersión.

En el reporte del Instituto Nacional de Salud colombiano de Londoño 2007 (25) se evidencia que el herbicida glifosato se utiliza ampliamente en la agricultura y en la erradicación de la coca y la amapola. Solo del 10 al 14% del uso total en Colombia es para el programa de erradicación. Asimismo, muchos de los plaguicidas y otras sustancias utilizadas en la producción de coca y amapola también se usan en agricultura. Este proyecto de investigación permite tener una dimensión del problema de los plaguicidas en ocho departamentos colombianos, específicamente, en el uso del glifosato. Se incluyeron en total 112 individuos obtenidos de zonas en donde fue aplicado el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos con Glifosato y el 92,9% de las muestras biológicas fueron obtenidas directamente por el grupo investigador del Instituto Nacional de Salud, siendo Putumayo el departamento donde se recolectó el mayor número de muestras, seguido por Guaviare, Antioquia, La Guajira y Magdalena. El 99% de los individuos del estudio eran de la zona rural. Un alto porcentaje de las personas que conformaron la muestra manifestaron que la forma como se

expusieron al glifosato fue a través del aire, seguido por el contacto directo con el herbicida en el momento de la aspersión.

Dentro de los plaguicidas categoría toxicológica IV, el glifosato fue reportado como el herbicida más utilizado. Cerca del 12,5% de los encuestados manifestaron haber sufrido en su vida alguna intoxicación con plaguicidas, específicamente, con Furadan®, Tamaron®, Lannate® y Metavin®, todos clasificados como categoría toxicológica I y pertenecientes al grupo de los organofosforados y carbamatos. En caso de intoxicación solo un pequeño porcentaje refirió consultar al médico, prefiriendo remedios caseros lo que dificulta el correcto diagnóstico y tratamiento del paciente intoxicado.

Dentro de las manifestaciones clínicas informadas, la mayoría de los síntomas se relacionan con alteraciones neurológicas y de piel. Las neurológicas como la cefalea, mareo, sudoración profusa y visión borrosa se pueden relacionar con el uso de plaguicidas organofosforados y carbamatos, mientras que las alteraciones en piel se pueden desencadenar con el empleo de cualquier sustancia química incluyendo los plaguicidas como el glifosato, organofosforados y carbamatos. Igualmente, las manifestaciones del sistema digestivo como vómito, náuseas, dolor abdominal y diarrea se pueden presentar por la ingestión de múltiples sustancias químicas, pero también pueden tener origen bacteriano y viral, entre otras causas. En relación con los biomarcadores, se cuantificó glifosato al 39,6% de los individuos del estudio y al 3,8% su metabolito AMPA. Cuatro de las personas que presentaron glifosato cuantificable, también se les pudo cuantificar AMPA. Los individuos a los que se les cuantificó AMPA, tenían niveles altos de glifosato en orina, en promedio de 58,8 µg/L. Se detectó que los departamentos con el mayor número de individuos a quienes se les encontró glifosato y AMPA fue Putumayo y Guaviare.

Varona 2009 (26) exploró los efectos del glifosa-

to y otros plaguicidas sobre la salud humana como resultado de las aspersiones aéreas. Se trató de un estudio descriptivo en 112 individuos procedentes de las áreas asperjadas de los departamentos de Huila, Tolima, Putumayo, Guaviare, Santander, Antioquia, Magdalena y La Guajira, durante 2005 y 2006. Se aplicó una encuesta y se recolectaron muestras de orina para la determinación de glifosato, así como de sangre, para la determinación de acetilcolinesterasa y organoclorados. También se llevó a cabo un análisis simple y se exploraron las posibles asociaciones. En el estudio se encontró que el 50% (56 individuos) de la población manifestó el uso de plaguicidas en su trabajo. El tiempo que llevaban utilizando los plaguicidas fue en promedio de 84,8 meses y refirieron aplicar plaguicidas 5,6 horas al día. De 39,6% de los trabajadores a quienes se les cuantificó glifosato, 64,3% reportaron su uso en actividades agrícolas. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de glifosato terrestre (manual) y los niveles de este herbicida en orina (OR=2,54; IC95% 1,08-6,08).

Sorahan 2015 (27) tuvo en cuenta una investigación llevada a cabo con 57.311 aplicadores de pesticidas reclutados en el estudio estadounidense de salud en agricultura (AHS) producido para encontrar una relación entre el mieloma múltiple en 1993 a 2001 y el uso de glifosato (32 casos de mieloma múltiple en la base de datos de 54.315 aplicadores sin ajuste de otras variables, el estudio previo dio un RR de 1,1 con un intervalo de confianza del 95% de 0,5 a 2,4; 22 casos de mieloma múltiple en una base de datos restringida de 40.719 aplicadores con ajuste de otras


variables: RR 2,6, 95% IC 0,7 to 9,4). Para los autores fue importante determinar qué resultado se debe preferir. Los RR para los sujetos expuestos y no expuestos fueron calculados utilizando una regresión de Poisson. Utilizando la bases de datos completa y ajustando por edad y género se obtuvo un RR de 1,12 (95% CI 0,50 a 2,49) para aquellos que siempre utilizaron glifosato. Un ajuste adicional por estilos de vida y el uso de otros 10 pesticidas tuvo un efecto no significativo (RR 1,24, 95% IC 0,52 a 2,94). Es decir, no

hubo una tendencia estadísticamente significativa para el riesgo de mieloma múltiple en relación con los días acumulados reportados por el uso de glifosato.


La revisión de Williams en 2000 (28) consistió en una evaluación de seguridad y medición del riesgo para los humanos. Esto incluye mediciones del glifosato, su producto principal (AMPA), sus formulaciones Roundup®, y el predominante Surfactante (POEA) usada en formulacio-

nes Roundup® en todo el mundo. Los estudios evaluados en esta revisión incluyeron aquellos efectuados con propósitos regulatorios tanto como reportes investigativos publicados. La absorción oral del glifosato y AMPA es baja, y ambos materiales son eliminados esencialmente no metabolizados. Los estudios de penetración dérmica con Roundup® mostraron una muy baja absorción. La evidencia experimental ha evidenciado que ni el glifosato ni el AMPA bioacumulan en ningún tejido animal. No ocurrió toxicidad significativa en los estudios agudos, subcrónicos y crónicos. La exposición ocular a la formulación de Roundup® concentrado puede resultar en irritación transitoria, mientras que las diluciones normales de

Los estudios en humanos arrojan, por ejemplo, que aquellas personas expuestas al glifosato presentaron una mayor ocurrencia de irritación ocular y sudoración excesiva



En total se excluyeron 37 estudios, ya que algunos no evaluaban los efectos del glifosato en la salud humana y otros incluían otros tipos de herbicidas



spray causan, a lo mucho, efectos mínimos.

Los datos de gen toxicidad para el glifosato y la formulación de Roundup® fueron medidos usando el enfoque de peso de la evidencia y criterios de evaluación estándar. No hubo certeza convincente para el daño directo de ADN in vitro o en vivo, y se concluyó que el Roundup® y sus componentes no poseen un riesgo para la producción de mutaciones somáticas y hereditarias en humanos. Múltiples estudios de alimentación han fallado en demostrar algún potencial cancerígeno con la exposición a glifosato. En consecuencia, se concluyó que el glifosato no es cancerígeno. El glifosato, AMPA y POEA no fueron teratógenos y no desarrollan toxicidad. No hubo efectos en la fertilidad o en los parámetros reproductivos en dos estudios de reproducción multigeneracional con glifosato. Igualmente, no hubo efectos adversos en los tejidos reproductivos de animales tratados con glifosato, AMPA, o POEA en estudios crónicos o subcrónicos. Resultados de estudios estandarizados con estos materiales también fallaron en mostrar algunos efectos indicativos de modulación endocrina. Por tanto, esto concluye que el uso del herbicida Roundup® no tiene como consecuencia efectos adversos en el desarrollo, reproducción, o el sistema endocrino en los humanos y otros mamíferos.

Cherukuri 2014 (29) observó que la alta tasa de mortalidad en los casos de intoxicación con glifosato se debe, principalmente, a la toxicidad inherente y a la falta de un tratamiento eficaz. Los síntomas comunes de estas intoxicaciones incluyen los efectos corrosivos gastrointestinales con la boca y la garganta, dolor epigástrico y disfagia, desequilibrio ácido-base, edema pulmonar, shock y arritmia. Los efectos a largo plazo incluyen la fibrosis pulmonar, insuficiencias renal, hepática, cardíaca, multiorgánica o la muerte. No existe ningún antídoto probado para estas intoxicaciones. Por lo que el tratamiento es principalmente de apoyo. Inicialmente se recomienda lavado gástrico o el riego intestinal completo utilizando tierra de batán, bentonita o carbón activado. Sin embargo, nuevos enfoques, como el tratamiento con Nacetylcysteine, vitamina C, vitamina E, ciclofosfamida también pueden ser útiles.

Estudios en ecosistemas

En el estudio de Sullivan 2003 (39) se evaluó el herbicida glifosato en términos de su papel como agente de alteración, midiendo su impacto en la diversidad de especies de plantas y animales terrestres. Los autores basaron sus análisis en sesenta estudios publicados de plantas y animales terrestres en ecosistemas forestales y agrícolas en zonas templadas. Las respuestas al glifosato en especies de plantas de ecosistemas forestales se diferencian de las respuestas en ecosistemas agrícolas, en donde el glifosato se usa para reducir repetidamente la vegetación diferente a cultivos en la mayoría de los casos. Aparentemente, la riqueza y la diversidad de los pájaros cantores fueron poco afectadas por alteraciones en el hábitat. Los autores no encontraron ningún estudio que haga referencia a la asociación entre el uso de glifosato y los cambios en la riqueza o diversidad de comunidades de mamíferos pequeños. En cuanto a las respuestas en comunidades de aves, se en-

contró que algunas especies pequeñas disminuyeron temporalmente, mientras que otras aumentaron considerablemente al utilizar glifosato en el ecosistema.

Adicionalmente las liebres (*Lepus spp. L.*) y los venados (*Odocoileus spp. Rafinesque y Capreolus L.*) se vieron poco afectados, mientras que las reducciones ocurren generalmente en la biomasa vegetal, en el forraje y el hábitat de los alces americanos (*Alces L.*) durante los primeros 1-5 años después del tratamiento del ecosistema con glifosato. La importancia biológica de este impacto se restringe a cambios en la composición de las especies basados en cambios en la composición floral y en la estructura de los hábitats.

Estudios excluidos

En total se excluyeron 37 estudios, debido a que algunos no evaluaban los efectos del glifosato en la salud humana y otros incluían otro tipo de herbicidas (tabla 2).

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Generalmente los estudios tuvieron riesgo de sesgo bajo o no claro, siete presentaron un riesgo de sesgo alto, debido a que no calculan un tamaño de muestra o no evalúan la normalidad de las variables cuantitativas además de no declarar el tipo de análisis a realizar (tabla 3).

Efectos del glifosato

En los estudios en células, el uso de glifosato modificó las tinciones vitales de los linfocitos de sangre periférica con y sin alteración de activación metabólica, así como una mayor ocurrencia de micronúcleos. En células también se encontró que el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y el tiempo de trombina estaban aumentados; sin embargo, en indicadores como la razón de ADP oxígeno y la razón de control respiratorio se encontró que el

glifosato por sí solo no tenía ningún efecto sobre estas medidas aunque el Roundup® sí las alteró negativamente.

En cuanto a resultados en animales se evidenció que las actividades metabólicas de algunas enzimas se encontraron disminuidas en el grupo con glifosato. También se observó una mortalidad aumentada de los sujetos expuestos, así como un aumento en el tiempo de eclosión de los huevos de algunas especies como los erizos de mar.

En cuanto a síntomas en seres humanos se encontró que aquellas personas expuestas a glifosato presentaron una mayor ocurrencia de irritación ocular RR 1.43 (1,04 a 1,97) y sudoración excesiva RR 2,39 (1,18 a 4,8) comparadas contra aquellas sin exposición a glifosato. Del mismo modo se halló que los expuestos a glifosato tuvieron dificultades en la reproducción comparados con los que no estuvieron expuestos RR 4 (1,7 a 9,6); sin embargo, no se evidenció disfunción sexual ni enfermedades genitales entre los expuestos, comparados con los que no.

Por otro lado, no se halló una mayor ocurrencia de enfermedades metabólicas entre los grupos RR 1,16 (0,92 a 1,46). Al evaluar los niveles hormonales no se encontraron diferencias en los niveles de triiodotironina, tiroxina, FSH, LH, o globulina unida a hormonas. Sin embargo, los niveles de testosterona total fueron menores en el grupo de glifosato (-3,39 nM de -6,56 a -0,22) y los de androstenediona mayores (1,03 nM de 0,53 a 1,52) al compararse contra los no expuestos.

Los niveles de hemoglobina, el hematocrito, niveles de creatinina en humanos no fueron estadísticamente diferentes entre los expuestos a glifosato.

Finalmente, en humanos no se evidenció que la exposición a glifosato aumentara la ocurrencia de cánceres RR 1 (0,9 a 1,2).

Los resultados cuantitativos de los desenlaces de los estudios se presentan en la tabla 4 (página 48).

TABLA 2

ESTUDIOS EXCLUIDOS Y MOTIVO DE EXCLUSIÓN

REFERENCIA	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
BERNARD, R. (40)	No se evalúa la normalidad de las variables. No se explica el tamaño de la muestra.
GHISARI, M.; BONEFELD-JØRGENSEN, E. C. (41)	No incluye glifosato
FIEDLER, J.; SIRIWONG, W.; SUTTIWAN, P.; OHMAN STRICKLAND, P.; RYAN, P. B.; ROHLMAN, D. S.; PANUWET, P.; BARR, D. B.; ROBSON, M. G. (42)	No incluye glifosato
PEREIRA, KIM; SIUNG-CHANG, AVRIL (43)	El objetivo es evaluar la regulación de pesticidas
DALVIE, R. (44)	No incluye glifosato
CARPENTER, K. F.; BUSH, B.; NIEMI, W. D.; PANG, S.; VAKHARIA, D. D. (45)	Revisión sistemática sobre mezclas químicas
COLT, M. J.; ZAHM, S. H.; TOBIAS, G. S.; HARTGE, P. (46)	El objetivo es generar una matriz de todos los herbicidas utilizados en jardines
COOPER, A.; VAN NUIJS, A. L. N.; WEBSTER, T. F.; STAPLETON, H. M. (47)	No incluye glifosato
ESKENAZI, K.; BRADMAN, A.; WELTZIEN, E.; JEWELL, N. P.; BARR, D. B.; FURLONG, C. E.; HOLLAND, N. T. (48)	No incluye glifosato
FENSKE, J. C.; LU, C.; KALMAN, D. A.; SIMCOX, N. J.; ALLEN, E. H.; KEIFER, M. C. (49)	No incluye glifosato
HANCHENLAKSH, A.; DE VOCHT, F. (50)	Información insuficiente en el reporte
HINES, J. A.; COBLE, J.; KAMEL, F.; ALAVANJA, M. C. R. (51)	No incluye glifosato
KJELDTSEN, M.; BONEFELD-JØRGENSEN, E. C. (52)	No incluye glifosato
FMADDY, J. B.; GIBBONS, D. B. (53)	No incluye glifosato
NAEHER, D. B.; RITHMIRE, N.; EDWARDS, J.; HOLMES, A. K.; NEEDHAM, L. L.; RUBIN, C. S. (54)	No incluye glifosato
RICHARDS, J. F.; KURTZ, P. (55)	No incluye glifosato

SALAS, E. I. G.; WIENER, M. S. (56)	No incluye glifosato
SUDAKIN, D. L. (57)	No incluye glifosato
SUEMIZU, S.; KURONUMA, M.; SHIMIZU, M.; YAMAZAKI, H. (58)	No incluye glifosato
TEEYAPANT, S.; POLPUTPISATKUL, D.; UTTAWICHAJ, C.; PARNMEN, S. (59)	No incluye glifosato
VEGA, F.; VALVERDE, M.; ELIZONDO, G.; ROJAS, E. (60)	No incluye glifosato
DALVIE (61)	No incluye glifosato
ARCURY, J. G.; BARR, D. B.; TAPIA, J.; CHEN, H.; QUANDT, S. A. (62)	No incluye glifosato
AL-ARFAJ, A.; ALI, H. M.; AL-SHAHRANI, O. (63)	Se excluye debido a que el objetivo es ver la habilidad para limpiar el glifosato, no medir sus efectos en salud
AMARAL (64)	Evalúa la contaminación de glifosato mas no sus efectos de salud
BURGER, K.; MEYER, H.; HAHN, A. (65)	No incluye glifosato
DUARTE, J. M. M.; VAN DEN BERG, M.; WESTERINK, R. H. S. (66)	No incluye glifosato
HOFMANN, L. E.; LYNCH, C. F.; ANDREOTTI, G.; THOMAS, K. W.; SANDLER, D. P.; SAVAGE, S. A.; ALAVANJA, M. C. (67)	Excluido porque hace referencia a la ocurrencia de uso de glifosato
LOW, I. C.; GERRARD, J. A. (68)	Investiga el efecto de limpieza del Saccharomy mas no los efectos en salud del glifosato
MCQUEEN, A. C.; HINWOOD, A. L. (69)	Se evalúa el nivel de exposición, pero no los efectos de esta
NISHIMOTO, T.; AKAIKE, A.; NIIDOME, T.; SUGIMOTO, H. (70)	No incluye glifosato
SÉRALINI, E.; MESNAGE, R.; GRESS, S.; DEFARGE, N.; MALATESTA, M.; HENNEQUIN, D.; DE VENDÔMOIS, J. S. (71)	No incluye glifosato
SUGENG, P. I.; LUTZ, E. A.; ROSALES, C. B. (72)	El objetivo es hacer un ranking de riesgo poblacional mas no medir los efectos de los pesticidas
TSATSAKIS (73)	No incluye glifosato
APPENZELLER, S. M.; HOBAN, D.; SYKES, G. P.; MALLEY, L. A.; DELANEY, B. (74)	El estudio evalúa la dieta con un grano modificado genéticamente, mas no los efectos de salud del glifosato

TABLA 3

RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

REFERENCIA	RIESGO DE SESGO	MOTIVO DE CLASIFICACIÓN
MARTINI 2012 (1)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables. No se explica el tamaño de la muestra.
MLADINIC 2009 (2)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas para este.
MONROY 2005 (3)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas para este
NEIVA 2010 (4)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.
PEIXOTO 2005 (5)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.
BUSKHUL 2006 (9)	Bajo	Son claros con los análisis y las pruebas utilizadas para este.
DARUICH 2001 (10)	No claro	Son específicos con las condiciones de experimentación, pero no son claros con los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas
DE ROOS 2005 (16)	Bajo	Son claros con la muestra, recolección de datos y mediciones de la información, así como los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas.
ADRIANO MARTÍNEZ (6)	Alto	No se distinguen los resultados de las conclusiones. No se describen los análisis estadísticos utilizados ni la forma de resumen en las que se presentarán los resultados.
GREIM 2015 (11)	No claro	No es claro el tipo de estudio que se describe.
LUSHCHAK 2009 (12)	Alto	No se describen los análisis estadísticos utilizados ni la forma de resumen en las que se presentarán los resultados
MARC 2005 (13)	No claro	No declara los análisis a realizarse.
MARC 2002 (8)	Alto	No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.
PAGANELLI 2010 (14)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse.

THONGPRAKAIKANG 2013 (7)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables cuantitativas ni alternativas de análisis no paramétricas.
FARIA 2009 (17)	Bajo	Son claros con los métodos estadísticos, cálculo de tamaño de muestra y reporte de resultados.
SOARES 2012 (18)	Bajo	Estudio cualitativo que reporta los resultados de forma clara. Los apartados metodológicos contienen todas las secciones obligatorias para este tipo de estudio y los resultados concuerdan con los objetivos y metodología.
DABROWSKI 2014 (19)	Bajo	Se explica de manera detallada los índices y la forma en la que se analizarán.
MANFO 2012 (20)	Bajo	Se expone de manera clara y concisa las herramientas utilizadas, así como los métodos estadísticos para comparar los resultados.
JAUHIAINEN 1991 (21)	Alto	No son claros en la muestra utilizada, los resultados concuerdan con los objetivos, sin embargo, no se presentan en su totalidad. No se explican las medidas de resumen a utilizar,
MEJÍA Y CAMACHO 2015 (22)	No claro	No se explica el tipo de estudio,
SOLOMON 2005 (23)	Bajo	Se explica de forma completa la población, exposiciones y resultados estudiados,
SANÍN 2009 (24)	Bajo	Se explica el motivo de cada análisis estadístico, se tienen en cuenta variables de confusión y cómo afectarían el resultado,
LONDOÑO 2007 (25)	Bajo	Son claros con el manejo de la información y la forma en la que se recolecta y analiza la información.
BERNAL 2009 (15)	No claro	No se evalúa la normalidad de las variables ni las posibles alternativas de análisis en caso de realizar pruebas no paramétricas.
VARONA 2009 (26)	Bajo	Los resultados y los objetivos tienen concordancia. Las pruebas estadísticas realizadas van de acuerdo con el tipo de variables a analizar.
SORAHAN 2015 (27)	Bajo	Tamaño de muestra y análisis estadísticos claros, del mismo modo, los procedimientos están explicados de forma detallada.
WILLIAMS (28)	No claro	Se trata de un artículo de revisión que no permite replicar la búsqueda ni los resultados obtenidos por los autores.
CHERUKURI 2014 (29)	Alto	En la metodología no se explica, de forma clara, los métodos de recolección ni análisis de la información, así como los procedimientos realizados.
SULLIVAN 2003 (39)	No claro	No se explican las medidas de resumen a utilizar.

TABLA 4

SÍNTESIS CUANTITATIVA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE LOS DESENLACES DE LOS ESTUDIOS¹⁰

EFFECTO DE GLIFOSATO EN CÉLULAS

USO DEL GLIFOSATO COMPARADO AL NO USO DEL GLIFOSATO PARA CÉLULAS					
BIBLIOGRAFÍA: MARTINI 2012					
DESENLACES	NO. DE PARTICIPANTES (ESTUDIOS) COHORTE	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (NIVEL)	EFECTO RELATIVO (95% CI)	EFECTOS ABSOLUTOS	
				RIESGO SIN USO DE GLIFOSATO	RIESGO CON USO DE GLIFOSATO (95% CI)
POBLACIÓN DEL ESTUDIO					
RESULTS OF VITAL STAINING OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES TREATED WITH GLYPHOSATE WITHOUT METABOLIC ACTIVATION SYSTEM (S9) FOR 4 HR¹ EARLY APOPTOSIS *(RESULTADOS DE LA TINCIÓN VITAL DE LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA TRATADOS CON GLIFOSATO SIN SISTEMA DE ACTIVACIÓN METABÓLICA (S9) DURANTE 4 HORAS. APOPTOSIS TEMPRANA)				60 por 1000	Menor a 59 por 1000
				MODERADO	
POBLACIÓN DEL ESTUDIO					
RESULTS OF VITAL STAINING OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES TREATED WITH GLYPHOSATE WITH METABOLIC ACTIVATION SYSTEM (S9) FOR 4 HR (+S9)¹ EARLY APOPTOSIS *(RESULTADOS DE LA TINCIÓN VITAL DE LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA TRATADOS CON GLIFOSATO CON SISTEMA DE ACTIVACIÓN METABÓLICA (S9) DURANTE 4 HORAS (+S9) ¹ . APOPTOSIS TEMPRANA)				60 por 1000	Menor a 59 por 1000 (De 60 a 60)
				MODERADO	

.....

¹⁰ El contenido de las tablas están en inglés porque así lo procesa el software.

<p>DNA STRAND BREAKS (STANDARD COMET ASSAY) IN LYMPHOCYTES TREATED WITH GLYPHOSATE WITHOUT METABOLIC ACTIVATION SYSTEM (S9)¹ TAIL LENGTH *(RUPTURA DE HEBRAS DE ADN (PRUEBA DE COMETA ESTÁNDAR) EN LINFOCITOS TRATADOS CON GLIFOSATO SIN SISTEMA DE ACTIVACIÓN METABÓLICA (S9)¹. LONGITUD DE LA COLA</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA</p>	<p>Ver comentario</p>
<p>DNA STRAND BREAKS (STANDARD COMET ASSAY) IN LYMPHOCYTES TREATED WITH GLYPHOSATE WITH METABOLIC ACTIVATION SYSTEM (+S9)¹ TAIL LENGTH *(RUPTURA DE HEBRAS DE ADN (PRUEBA DE COMETA ESTÁNDAR) EN LINFOCITOS TRATADOS CON GLIFOSATO CON SISTEMA DE ACTIVACIÓN METABÓLICA (+S9)¹. LONGITUD DE LA COLA</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA</p>	<p>Ver comentario</p>
POBLACIÓN DEL ESTUDIO			
<p>FFREQUENCY OF MICRONUCLEI WITHOUT S93 *(FRECUENCIA DE MICRONÚCLEOS SIN S93)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA</p>	<p>Valor P 0.01 (0 to 0)</p>
<p>220 MN por 1000</p>		<p>Menor a 218 MN por 1000 (desde menos 220 hasta 220)</p>	
MODERADO			
-			
<p>MIGRACIÓN DEL ADN (µM) EN CÉLULAS GM38 EXPUESTAS A GLIFOSATO.</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA</p>	<p>Ver comentario Ver comentario⁴</p>
<p>MIGRACIÓN DEL ADN (µM) EN CÉLULAS HT1080 EXPUESTAS A GLIFOSATO. (COPY)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA</p>	<p>Ver comentario Ver comentario^{4,5}</p>

<p>ADENOSINE DIPHOSPHATE (GLYPHOSATE 125 MICROGRAMS VS CONTROL) *(ADENOSINA DIFOSFATO (GLIFOSATO A 125 MICROGRAMOS VS CONTROL))</p>	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	Ver comentario	Ver comentario
<p>ADENOSINE DIPHOSPHATE (GLYPHOSATE 500 MICROGRAMS VS CONTROL) *(ADENOSINA DIFOSFATO (GLIFOSATO A 500 MICROGRAMOS VS CONTROL))</p>	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	Ver comentario	Ver comentario
<p>EPINEPHRINE (GLYPHOSATE 125 MICROGRAMS VS CONTROL) * EPINEFRINA (GLIFOSATO A 125 MICROGRAMOS VS CONTROL)</p>	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	Ver comentario	Ver comentario
<p>EPINEPHRINE (GLYPHOSATE 500 MICROGRAMS VS CONTROL) * EPINEFRINA (GLIFOSATO A 500 MICROGRAMOS VS CONTROL)</p>	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	Ver comentario	Ver comentario
<p>ATP SECRETION *(SECRECIÓN DE ATP)</p>	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	Ver comentario ⁷	Ver comentario
<p>PROTHROMBIN TIME (GLYPHOSATE 500 MICROGRAMS/ML VS CONTROL) *(TIEMPO DE PROTROMBINA (GLIFOSATO A 500 MICROGRAMOS/ML VS CONTROL))</p>	20 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	El tiempo promedio de protrombina (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos de control fue de 13.16 segundos ⁷	El tiempo promedio de protrombina (glyphosate 500 micrograms/ml vs control) (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos de control fue de 0.26 o mayor (0.12 a 0.4 mayor)
<p>PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (GLYPHOSATE 500 MICROGRAMS/ML VS CONTROL) *(TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (GLIFOSATO A 500 MICROGRAMOS/ML VS CONTROL))</p>	20 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	La media del tiempo de tromboplastina parcial (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos de control fue de 31.34 segundos	La media del tiempo de tromboplastina parcial (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos de intervención fue de 0.09 o mayor (0.45 a 0.63)
<p>THROMBIN TIME (GLYPHOSATE 500 MICROGRAMS/ML VS CONTROL) *(TIEMPO DE TROMBINA (GLIFOSATO A 500 MICROGRAMOS/ML VS CONTROL))</p>	20 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	El tiempo medio de trombina (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos de control fue de 17.0 seconds	El tiempo promedio de trombina (glifosato 500 microgramos/ml vs control) en los grupos intervenidos fue de 1 y menor (1.09 a 0.9)

RESPIRATORY CONTROL RATIO (ROUNDUP® 5 MM VERSUS CONTROL) *(COCIENTE DE CONTROL RESPIRATORIO (ROUNDUP® A 5 MM VS CONTROL)	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis- respuesta	El promedio del cociente de control respiratorio (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de control fue de 4.02	El promedio del cociente de control respiratorio (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de intervención fue 1.19 a mayor (1.89 a 1.92)
RESPIRATORY CONTROL RATIO (GLYPHOSATE 5 MM VERSUS CONTROL) *(COCIENTE DE CONTROL RESPIRATORIO (GLIFODATO A 5 MM VS CONTROL)	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	El promedio del cociente de control respiratorio (glifosato 5 mm versus control) en los grupos de control fue de 4.02	El promedio del cociente de control respiratorio (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de intervención fue 0.16 a mayor (1.27 a 0.45)
ADP/OXYGEN RATIO (ROUNDUP® 5 MM VERSUS CONTROL) *(COCIENTE ADP/OXÍGENO (ROUNDUP® A 5 MM VS CONTROL)	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis- respuesta	El promedio del cociente adp/oxígeno (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de control fue de 1.81	El promedio del cociente adp/oxígeno (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos intervenidos fue de 0.68 a mayor (0.57 a 0.79)
ADP/OXYGEN RATIO (GLYPHOSATE 5 MM VERSUS CONTROL) *(COCIENTE ADP/ OXÍGENO (GLIFOSATO A 5 MM VS CONTROL)	200 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ⁶ debido a riesgo de sesgo	El promedio del cociente adp/oxígeno (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de control fue de 1.81 Index	El promedio del cociente adp/oxígeno (Roundup® 5 mm versus control) en los grupos de intervención fue de 0.02 a mayor (0.15 a 0.19)

*Traducción libre

*Las bases para el riesgo asumido (por ejemplo, la mediana del riesgo de los grupos control en los diferentes estudios) se provee en las notas al pie. El riesgo correspondiente (y su intervalo de confianza al 95%) está basado en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo del grupo de intervención (and its 95% CI).
IC: Intervalo de confianza

NIVEL Calidad de la evidencia de los grupos de trabajo

Alta calidad: Es poco probable que investigaciones posteriores cambien la confianza en el efecto estimado.

Calidad moderada: Es probable que investigaciones posteriores tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.

Calidad baja: Es muy probable que investigaciones tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.

Muy baja calidad: Hay incertidumbre acerca de las estimaciones.

¹ Concentración de glifosato = 580 microgramos / ml

² Vs control

³ Concentración de glifosato = 3.5 microgramos / ml

⁴ Concentraciones de glifosato mayores de 4 mM

⁵ Concentraciones de glifosato mayores de 4.75 mM

⁶ No se calcula tamaño de muestra, adicionalmente no se evalúa la normalidad de las variables y no declara los análisis a realizarse

⁷ Versus dosis de glifosato mayores de 125 microgramos / ml

EFECTO DEL GLIFOSATO EN ANIMALES

USO DEL GLIFOSATO COMPARADO CON EL NO USO DE GLIFOSATO PARA ANIMALES					
BIBLIOGRAPHY: BUSKHUL 2006					
DESENLACES	NO. DE PARTICIPANTES (ESTUDIOS) COHORTE	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (NIVEL)	EFECTO RELATIVO (95% CI)	EFECTOS ABSOLUTOS ANTICIPADOS	
				RIESGO SIN USO DE GLIFOSATO	RIESGO CON USO DE GLIFOSATO (95% IC)
FOOD INTAKE (G/DAY) (VERSUS GLYPHOSATE 0.5%, 1% P/V AND LOW) *(INGESTA DE ALIMENTO (G/DÍA) (VS GLIFOSATO 0,5% 1% P/V Y MENOS)	200 (1 estudio) 3 semanas	⊕⊕⊕⊕ BAJA ² debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta		Ver comentario	Ver comentario ¹
WATER INGESTION (ML/DAY) (VERSUS GLYPHOSATE 0.5%, 1% P/V AND LOW) *(INGESTIÓN DE AGUA (ML/DÍA) (VS GLIFOSATO 0,5% 1% P/V Y MENOS)	200 (1 estudio) 3 semanas	⊕⊕⊕⊕ BAJA ² debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta		Ver comentario	Ver comentario ³
TOTAL BODY WEIGHT GAIN (G) (VERSUS GLYPHOSATE 0.5%, 1% P/V AND LOW) *(GANANCIA DE PESO CORPORAL TOTAL (G) (VS GLIFOSATO 0,5% 1% P/V Y MENOS)	200 (1 estudio) 3 semanas	⊕⊕⊕⊕ BAJA ² debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta		Ver comentario	Ver comentario ^{3,4}
FETUSES BODY WEIGHT (G) (VERSUS GLYPHOSATE 0.5%, 1% P/V AND LOW) *(PESO CORPORAL DE FETOS (G) (VS GLIFOSATO 0,5% 1% P/V Y MENOS)	200 (1 estudio) 3 semanas	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ² debido a riesgo de sesgo		Ver comentario	Ver comentario ^{3,4,5}

<p>ISOCITRATE DEHYDROGENASE (0.5% P/V) *(ISOCITRATO DEIDROGENASA (0,5% P/V)</p>	<p>200 (1 estudio) 3 semanas</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA² debido a riesgo de sesgo</p>	<p>La media de isocitrato dehidrogenasa (0.5% p/v) en los grupos de control fue de 53.24</p>	<p>La media de isocitrato dehidrogenasa (0.5% p/v) en los grupos de intervenidos fue de 39.83 y menor (46.9 a 32.8)</p>
<p>GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (VERSUS GLYPHOSATE 1% P/V) *(GLUCOSA -6-FOSTATO DEHIDROGENASA (VS GLIFOSATO 1% P/V)</p>	<p>20 (1 estudio) 3 semanas</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW² debido a riesgo de sesgo</p>	<p>La media de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (versus glifosato al 1% p/v) en los grupos de control fue de 1.85</p>	<p>La media de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (versus glifosato al 1% p/v) en los grupos intervenidos fue de 2.58 y menor (3.71 a 1.44)</p>
<p>GLYPHOSATE TO THE ROUNDUP® EFFECT ON DELAYED HATCHING OF SEA URCHIN (8MM GLYPHOSATE) NUMBER OF DAYS DELAYED *(EFECTO DEL GLIFOSATO EN LA DEMORA EN LA INCUBACIÓN DEL ERIZO MARINO (8MM DE GLIFOSATO) DÍAS DE DEMORA</p>	<p>20 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA⁶ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (Roundup® 8mM) sobre la incubación del erizo marino en los grupos de control fue de 0 días</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (Roundup® 8mM) sobre la incubación del erizo marino en los grupos de control fue de 33 superior (0 a 0)</p>
<p>GLYPHOSATE TO THE ROUNDUP® EFFECT ON DELAYED HATCHING OF SEA URCHIN (0.2% ROUNDUP®) NUMBER OF DAYS DELAYED *(EFECTO DEL GLIFOSATO EN LA DEMORA EN LA INCUBACIÓN DEL ERIZO MARINO (0,2% ROUNDUP®) DÍAS DE DEMORA</p>	<p>20 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ BAJA⁶ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (0.2% Roundup®) sobre la incubación del erizo marino en los grupos de control fue de 0 días</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (0.2% Roundup®) sobre la incubación del erizo marino en los grupos intervenidos fue de 128 superior (0 a 0)</p>

<p>GLYPHOSATE TO THE ROUNDUP® EFFECT ON DELAYED HATCHING OF SEA URCHIN (0.2% ROUNDUP® SUPPLEMENTED) NUMBER OF DAYS DELAYED *(EFECTO DEL GLIFOSATO EN ROUNDUP® EN LA DEMORA EN LA INCUBACIÓN DEL ERIZO MARINO (0,2% ROUNDUP® SUPLEMENTADO). DÍAS DE DEMORA</p>	<p>20 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA⁶ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (0.2% Roundup® suplementado) sobre la incubación del erizo marino en los grupos de control fue de 0 días</p>	<p>La media del efecto de demora del glifosato en el Roundup® (0.2% Roundup® suplementado) sobre la incubación del erizo marino en los grupos intervenidos fue de 205 superior (0 a 0)</p>
POBLACIÓN DEL ESTUDIO				
<p>MORTALITY (1.85 KG A.E /HA DOSE VERSUS CONTROL) *(MORTALIDAD (1,85 KG A.E/HA DOSIS VERSUS CONTROL)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA⁸ debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>RR 1.3 (0.6 hasta 2.85)⁷</p>	<p>130 M por 1000 39 más M por 1000 (desde 52 menor hasta 240 mayor)</p>
MODERADO				
-				
POBLACIÓN DEL ESTUDIO				
<p>MORTALITY (3.69 KG A.E /HA DOSE VERSUS CONTROL) *(MORTALIDAD (3,69 KG A.E/HA DOSIS VERSUS CONTROL)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERADA^{8,9} debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>RR 2.5 (1.3 hasta 4.9)⁷</p>	<p>250 M por 1000 375 más M por 1000 (desde 75 hasta 975)</p>
MODERADO				
-				
POBLACIÓN DEL ESTUDIO				
<p>MORTALITY (7.38 KG A.E /HA DOSE VERSUS CONTROL) *(MORTALIDAD (7,38 KG A.E/HA DOSIS VERSUS CONTROL)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERADA^{8,9} debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>RR 4.1 (2.17 hasta 7.7)⁷</p>	<p>410 M por 1000 1000 más por 1000 (Desde 480 hasta 1000)</p>
MODERADO				
-				

<p>MORTALITY (14.76 KG A.E /HA DOSE VERSUS CONTROL) *(MORTALIDAD (14,76 KG A.E/HA DOSIS VERSUS CONTROL)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{8,10} debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>RR 8.7 (4.8 hasta 15.75)⁷</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p>	
				<p>820 M por 1000</p>	<p>1000 más M por 1000 (Desde 1000 hasta 1000)</p>
				<p>MODERADO</p>	
				<p>-</p>	
<p>MORTALITY (29.52 KG A.E /HA DOSE VERSUS CONTROL) *(MORTALIDAD (29,52 KG A.E/ HA DOSIS VERSUS CONTROL)</p>	<p>200 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{8,10,11} debido a riesgo de sesgo, gradiente dosis-respuesta</p>	<p>RR 10 (5.55 hasta 18)⁷</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p>	
				<p>1000 M por 1000</p>	<p>1000 more M per 1000 (Desde 1000 hasta 1000)</p>
				<p>MODERADO</p>	
				<p>-</p>	

*Traducción libre

*Las bases para el riesgo asumido (por ejemplo, la mediana del riesgo de los grupos control en los diferentes estudios) se provee en las notas al pie. El riesgo correspondiente (y su intervalo de confianza al 95%) está basado en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo del grupo de intervención (and its 95% CI).
 IC: Intervalo de confianza

NIVEL Calidad de la evidencia de los grupos de trabajo

- Alta calidad: Es poco probable que investigaciones posteriores cambien la confianza en el efecto estimado.
- Calidad moderada: Es probable que investigaciones posteriores tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.
- Calidad baja: Es muy probable que investigaciones tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.
- Muy baja calidad: Hay incertidumbre acerca de las estimaciones.

¹ Menor ingesta de alimento en los grupos donde se aplicó glifosato.
² Son específicos con las condiciones de experimentación pero no son claros con los supuestos de las pruebas estadísticas utilizadas.
³ Menor ingesta de comida a los cuales se aplicó glifosato.
⁴ Menor ganancia de peso total en los grupos a los cuales se les aplicó glifosato.
⁵ Menor peso en los fetos en los que se aplicó glifosato, pero la diferencia no es significativa.
⁶ No declara los análisis a realizarse.
⁷ Calculado por el autor del perfil.
⁸ No se evalúa la normalidad de las variables ni las posibles alternativas de análisis en caso de realizar pruebas no paramétricas.
⁹ RR > 2
¹⁰ RR > 5
¹¹ No se proveyeron explicaciones.

EFFECTO DEL GLIFOSATO EN HUMANOS

USO DEL GLIFOSATO COMPARADO CON EL NO USO DEL GLIFOSATO PARA HUMANOS					
BIBLIOGRAPHY: DE ROOS 2005					
DESENLACES	NO. DE PARTICIPANTES (ESTUDIOS) COHORTE	CALIDAD DE LA EVIDENCIA (NIVEL)	EFECTO RELATIVO (95% CI)	EFECTOS ABSOLUTOS	
				RIESGO SIN USO DE GLIFOSATO	RIESGO CON USO DE GLIFOSATO (95% CI)
ALL CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(CUALQUIER OCURRENCA DE CÁNCER (USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO))	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	RR 1 (0.9 hasta 1.2) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				Ver comentario	-
				MODERADO	
				-	-
				-	-
LUNG CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCA DE CÁNCER DE PULMÓN, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	RR 0.9 (0.6 hasta 1.3) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				Ver comentario	-
				MODERADO	
				-	-
				-	-
COLON CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCA DE CÁNCER DE COLON, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	RR 1.4 (0.8 hasta 2.2) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				Ver comentario	-
				MODERADO	
				-	-
				-	-
PANCREAS CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCA DE CÁNCER DE PÁNCREAS, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	RR 0.7 (0.3 hasta 2) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				Ver comentario	-
				MODERADO	
				-	-
				-	-
KIDNEY CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCA DE CÁNCER DE HÍGADO, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	RR 1.6 (0.7 hasta 3.8) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				Ver comentario	-
				MODERADO	
				-	-
				-	-

BLADDER CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCIA DE CÁNCER DE VEJIGA, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 1.5 (0.7 hasta 3.2) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-
PROSTATE CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 1.1 (0.9 hasta 1.3) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-
MELANOMA CANCER OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCIA DE CÁNCER DE MELANOMA, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 1.6 (0.8 hasta 3.0) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-
ALL LYMPHOHEMATOPOIETIC CANCERS OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(CUALQUIER CÁNCER LINFOHEMATOPOYÉTICO, USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 1.1 (0.8 hasta 1.6) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-
LEUKEMIA OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCIA DE LEUCEMIA (USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 1.1 (0.5 to 1.9) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-
MULTIPLE MYELOMA OCURRENCE (EVER USED GLYPHOSATE VERSUS NEVER USED) *(OCURRENCIA DE MIELOMA MÚLTIPLE (USO CONTINUO DEL GLIFOSATO VS NO USO)	54315 (1 estudio) 6.7 años	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	RR 2.6 (0.7 hasta 9.4) ¹	POBLACIÓN DEL ESTUDIO
				Ver comentario -
				MODERADO
				-

<p>OCULAR IRRITATION (HIGH EXPOSURE VS LOW EXPOSURE) *(IRRITACIÓN OCULAR, ALTA EXPOSICIÓN VS BAJA EXPOSICIÓN)</p>	<p>532 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA</p>	<p>RR 1.43 (1.04 hasta 1.97)</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p> <p>192 irritación ocular por 1000</p> <p>82 más irritación ocular por 1000 (desde 8 más hasta 186 más)</p> <p>MODERADO</p> <p>-</p>
<p>HEADACHE (HIGH EXPOSURE VS LOW EXPOSURE) *(DOLOR DE CABEZA (ALTA EXPOSICIÓN VS BAJA EXPOSICIÓN)</p>	<p>532 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA</p>	<p>RR 1.66 (0.99 hasta 2.78)</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p> <p>82 dolor de cabeza por 1000</p> <p>54 más dolor de cabeza por 1000 (Desde 1 menos hasta 145 más)</p> <p>MODERADO</p> <p>-</p>
<p>SKIN LESIONS (HIGH EXPOSURE VS LOW EXPOSURE) *(LESIONES DE PIEL, ALTA EXPOSICIÓN VS BAJA EXPOSICIÓN)</p>	<p>532 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA</p>	<p>RR 1.19 (0.63 hasta 2.27)</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p> <p>61 lesiones de piel por 1000</p> <p>12 más lesiones de piel por 1000 (desde 23 menos hasta 78 más)</p> <p>MODERADO</p> <p>-</p>
<p>DIZZINES/VERTIGO (HIGH EXPOSURE VS LOW EXPOSURE) *(MAREO/VÉRTIGO, ALTA EXPOSICIÓN VS BAJA EXPOSICIÓN)</p>	<p>532 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ BAJA</p>	<p>RR 0.67 (0.31 hasta 1.45)</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p> <p>57 mareo vértigo por 1000</p> <p>19 menos mareo vértigo por 1000 (Desde 39 menos hasta 26 más)</p> <p>MODERADO</p> <p>-</p>
<p>EXCESSIVE SWEATING (HIGH EXPOSURE VS LOW EXPOSURE) *(SUDOR EXCESIVO, ALTA EXPOSICIÓN VS BAJA EXPOSICIÓN)</p>	<p>532 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MODERADA² debido a un efecto alto</p>	<p>RR 2.39 (1.18 hasta 4.8)</p>	<p>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</p> <p>41 sudor excesivo por 1000</p> <p>57 más sudor excesivo por 1000 (Desde 7 más hasta 155 más)</p> <p>MODERADO</p> <p>-</p>

METABOLIC DISEASES OCURRENCE *(OCURRENCIA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS)	84 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	RR 1.16 (0.92 hasta 1.46)	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				730 enfermedad metabólica por 1000	117 más enfermedad metabólica por 1000 (Desde 58 menos hasta 336 más)
				MODERADO	
				-	
REPRODUCTION DIFFICULTIES *(DIFICULTADES REPRODUCTIVAS)	84 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	RR 4 (1.7 hasta 9.6)	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				135 dificultades reproductivas por 1000	405 más dificultades reproductivas por 1000 (Desde 95 más hasta 1000 más)
				MODERADO	
				-	
GENITAL DISEASES *(ENFERMEDADES GENITALES)	84 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	RR 0.7 (0.4 hasta 1.15)	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				486 enfermedades genitales por 1000	146 menos enfermedades genitales por 1000 (Desde 292 menos hasta 73 más)
				MODERADO	
				-	
SEXUAL DYSFUNCTION *(DISFUNCIÓN SEXUAL)	84 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	RR 1.1 (0.88 hasta 1.4)	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				730 disfunciones sexuales por 1000	73 más disfunciones sexuales por 1000 (desde 88 menor hasta 292 mayor)
				MODERADO	
				-	
FREE TRIIODOTHYRONINE NM *(TRIODOTIRONINA LIBRE)	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA		POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				La media de triiodotironina en los grupos de control fue de 4.18	La media de triiodotironina en los grupos intervenidos fue de 0.16 mayor (0.036 menor hasta 0.35 mayor)
				MODERADO	
				-	
FREE THYROXINE NM *(TIROXINA LIBRE NM)	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA		POBLACIÓN DEL ESTUDIO	
				La media de tiroxina en los grupos de control fue de 14.9 mM	La media de triiodotironina en los grupos de control fue de 0.31 mayor (0.78 menor hasta 1.35 mayor)
				MODERADO	
				-	

<p>GONADOTROPHINE HORMONES (IU/L) FSH NM *(GONADOTROFINA (IU/L) FSH NM)</p>	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	La media de gonadotropina (iu/l) FSH en los grupos de control fue de 7 mM	La media de gonadotropina (iu/l) FSH en los grupos intervenidos fue de 1.88 menor (4.6 menor hasta 0.85 mayor)
<p>GONADOTROPHINE HORMONES (IU/L) LH NM *(GONADOTROFINA (IU/L) LH NM)</p>	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	La media de gonadotropina (iu/l) LH en los grupos de control fue de 5.59 mM	La media de gonadotropina (iu/l) LH en los grupos intervenidos fue de 0.96 menor (1.98 menor hasta 0.06 mayor)
<p>SEX HORMONE BINDING GLOBULIN (NM) NM *(GLOBULINA FIJADORA DE HORMONAS SEXUALES (NM) NM)</p>	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	La media de globulina fijadora de hormonas sexuales (nM) fue de 47.53 mM	La media de globulina fijadora de hormonas sexuales (nM) fue de 0.66 menor (10.64 menor hasta 9.32 mayor)
<p>TOTAL TESTOSTERONE (NM) NM *(TESTOSTERONA TOTAL (NM) NM)</p>	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	La media de testosterona total (nm) en los grupos de control fue de 24.32 mM	La media de testosterona total (nm) en los grupos de intervención fue de 3.39 menor (6.56 hasta 0.22 menor)
<p>ANDROSTENEDIONE (NM) NM NM *(ANDROSTENEDIONA (NM) NM)</p>	72 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	La media androstenedione (nm) en los grupos de control fue de 2.8 mM	La media androstenedione (nm) en los grupos de intervención fue de 1.03 mayor (0.533 hasta 1.52 mayor)
<p>ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE *(TASA DE SEDIMENTACIÓN ERITROCÍTICA)</p>	10 (1 estudio)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA ³ debido a riesgo de sesgoww	La media de la tasa de sedimentación eritrocítica en los grupos de control fue de 3.8	La media de la tasa de sedimentación eritrocítica en los grupos de intervención fue de 1.6 mayor (1.5 menor hasta 4.8 mayor)

<p>HAEMOGLOBIN G/L *(HEMOGLOBINA)</p>	<p>10 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA³ debido a riesgo de sesgo</p>	<p>La media de hemoglobina en los grupos de control fue de 165 g/L</p>	<p>La media de hemoglobina en los grupos de intervención fue de 14 menor (28 menor hasta 0.0079 mayor)</p>
<p>HEMATOCRITE % *(HEMATOCRITO)</p>	<p>10 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA³ debido a riesgo de sesgo</p>	<p>La media de hematocrito en los grupos de control fue de 49 g/L</p>	<p>La media de hematocrito en los grupos de control fue de 3 menor (7.04 menor hasta 1.04 mayor)</p>
<p>CREATININE MICROGRAMS / L *(CREATININA (MICROGRAMOS /L))</p>	<p>10 (1 estudio)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA³ debido a riesgo de sesgo</p>	<p>La media de creatinina en los grupos de control fue de 100 microgramos/L</p>	<p>La media de creatinina en los grupos de control fue de 12 menor (31.4 menor hasta 7.4 mayor)</p>
POBLACIÓN DEL ESTUDIO				
<p>MÚLTIPLE MIELOMA (ADJUSTED FOR VARIABLES) *(MIELOMA MÚLTIPLE (AJUSTADO SEGÚN VARIABLES))</p>	<p>54315 (1 estudio) 6.7 años</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ MODERADA</p>	<p>RR 1.08 (0.48 hasta 2.41)</p>	<p>1 MM por 1000</p>
MODERADO				
-				

* Traducción libre.

* Las bases para el riesgo asumido (por ejemplo, la mediana del riesgo de los grupos control en los diferentes estudios) se provee en las notas al pie. El riesgo correspondiente (y su intervalo de confianza al 95%) está basado en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo del grupo de intervención (and its 95% CI).
IC: Intervalo de confianza

NIVEL Calidad de la evidencia de los grupos de trabajo

Alta calidad: Es poco probable que investigaciones posteriores cambien la confianza en el efecto estimado.

Calidad moderada: Es probable que investigaciones posteriores tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.

Calidad baja: Es muy probable que investigaciones tengan un efecto importante en la confianza en el efecto estimado y puedan cambiar las estimaciones.

Muy baja calidad: Hay incertidumbre acerca de las estimaciones.

¹ Ajustado por edad, factores demográficos, estilo de vida y otros pesticidas.

² RR > 2

³ No son claros en la muestra utilizada, los resultados concuerdan con los objetivos, sin embargo no se presentan en su totalidad. No se explican las medidas de resumen a utilizar.

Discusión

Este estudio buscaba determinar los efectos del glifosato en varios desenlaces, incluyendo las funciones reproductivas. Los resultados de esta revisión revelaron que existen cambios en los niveles de parámetros bioquímicos (testosterona total, androstenediona) en el grupo expuesto comparado con los no expuestos. Observaciones similares fueron hechas por Yucra 2008 al comparar aplicadores de pesticidas en Perú (6) y también se ha observado un efecto similar en los parámetros de espermias de ratas (20, 75). Estos efectos antiandrogénicos pueden ser el resultado de la reducción de la expresión o transcripción de la proteína StAR (76, 77). La disminución en los niveles de testosterona séricos fue asociada con un aumento en la androstenediona, lo que sugiere que hay un daño en las estereoidogénesis a nivel de las células de Leydig. Siendo entonces la androstenediona el precursor inmediato de la testosterona en las células de Leydig vía deshidrogenización por la deshidrogenasa hidroxisteroidea 17b (17HSD3, la isoforma expresada exclusivamente en los testículos) (78) y el segundo esteroide se convierte después en estradiol por la aromatasa (CYP19) (79). La plausibilidad biológica de estos cambios se basa en la inhibición de la actividad 17b-HSD con un aumento en la aromatasa secundario a la exposición a glifosato.

Las alteraciones observadas de hormonas sexuales fueron sustentadas luego con el hallazgo de un mayor número de dificultades reproductivas entre los trabajadores (26,1% vs 5,4%). Los síntomas relacionados con el uso de glifosato y el aumento de la infertilidad están en acuerdo con el reporte de Rupa 1991 en India. Sin embargo, las alteraciones que no fueron estadísticamente significativas, como por ejemplo LH (valor-P = 0,062) sugieren algún tipo de retroalimentación del efecto de los pesticidas en el

eje hipotálamo-pituitaria-testicular. Tales regulaciones negativas han sido reportadas para el cypermethrin por Elbetieha, 2001 (80) y otros tóxicos ambientales como el malathion (81). En contraste a los andrógenos, las hormonas tiroideas también pueden influenciar la función reproductiva (82), sin embargo, en este estudio no se encontraron alteraciones en los niveles de estas hormonas ni en las hormonas pituitarias ni las proteínas que transportan andrógenos, lo que fortalece la teoría de que tienen una acción específica en las células de Leydig.

En los estudios incluidos no se encontraron diferencias, estadísticamente significativas, entre los usuarios de glifosato y el grupo control en algunas características basales como el consumo de alcohol y tabaco.

Se ha documentado que el no uso de medidas protectoras al rociar glifosato puede producir síntomas secundarios a la absorción en el organismo con la piel, ojos o por inhalación (83), lo que puede resultar en síntomas similares a alergias graves (84). Sin embargo, la irritación ocular, rash cutáneo y los resfriados tuvieron una ocurrencia menor al 50% en los trabajadores durante/después del uso del pesticida.

En lo que respecta a neoplasias no se halló una asociación entre la exposición de glifosato y la incidencia de todos los cánceres o algunos de los tipos específicos de cáncer que fueron evaluados en los estudios incluidos, incluso si el nivel de contacto se mide de forma métrica, por medio de los días de exposición acumulada, o la intensidad de trabajo de estos días. Esta conclusión fue consistente en todos los análisis utilizando los diferentes parámetros, especialmente en los análisis donde se comparan a los expuestos contra aquellos que no o los que tuvieron bajos niveles de contacto. Además, no hubo un efecto aparente de la exposición de glifosato en el riesgo

de linfomas no Hodgking en los análisis estratificados por sitio de residencia o en los de los grupos con altas exposiciones comparados con el quintil inferior de exposición. Estos hallazgos están en desacuerdo con estudios previos.

El primer reporte de una asociación de glifosato con linfomas fue en un estudio de casos y controles, pero el estimado se basó en solo cuatro casos expuestos (85). Un análisis agrupado de este estudio inicial que intentó medir la ocurrencia de leucemia de células pilosas mostró una relación entre el glifosato y un riesgo aumentado de la enfermedad (OR crudo = 3,0; IC 95%, 1,1 – 8,5) (86). Otro estudio más grande conducido en Canadá encontró un riesgo elevado de Linfoma no Hodgking asociado con el uso de glifosato siempre y cuando se utilizara a una frecuencia mayor de 2 días / año (OR = 2,1, IC 95%, 1,2-3,7) (87). De forma similar el riesgo aumentado de este tipo de linfomas en hombres fue asociado con el uso de glifosato (OR = 2,1; 95% CI, 1,1–4,0) después de ajustar por otros pesticidas de uso común en un análisis agrupado del Instituto Nacional de Cáncer en Canadá (80).

Todos estos estudios previos fueron de diseño retrospectivo y son susceptibles de sesgos de recuerdo o de reporte de las exposiciones. Los análisis de la cohorte AHS (incluida en este estudio) tienen un estudio prospectivo, lo que elimina la posibilidad de estos sesgos.

Un mecanismo posible de cómo el glifosato puede actuar a lo largo de la causalidad de los cánceres no se ha hipotetizado aún, pero en el caso del mieloma se ha asociado con agentes que causan daño en el ADN o inmunosupresión (80).

Las asociaciones observadas con utilizar o no el glifosato tienen en cuenta la exposición acumulada de los días de uso (una combinación de duración y frecuencia), pero no la intensidad de la exposición. La

intensidad estimada de la exposición a glifosato en algunos estudios se basa en las practicas generales de trabajo e incluyen el porcentaje del tiempo que se gasta mezclando y aplicando pesticidas, el método y el uso de equipo protector (88).

La información de las prácticas laborales específicas en el uso de glifosato podría ayudar a clarificar si la intensidad de la exposición contribuye al riesgo de cánceres.

Estudios de seguimiento tipo cohorte que reevalúen la asociación entre la exposición del glifosato y la incidencia de cánceres permitirían una examinación más detallada de los sesgos potenciales que subyacen estas asociaciones.

Adicionalmente, muchos de los aplicadores de agroquímicos son hombres, lo que disminuye la habilidad para evaluar la asociación entre glifosato y la incidencia de cáncer femenino tanto para cánceres en general o específicos del sexo.

Conclusión

Esta revisión sistemática encontró que no hay evidencia concluyente en que el glifosato sea un factor de riesgo para la salud humana, siempre que se use dentro de las condiciones de precaución propias de un producto tóxico. Se sugiere que se hagan estudios de calidad de análisis restringidos en sujetos con datos completos para variables de desenlace de interés.

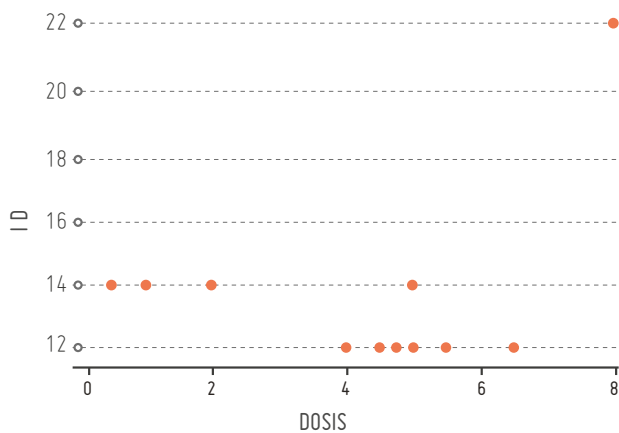
Sin embargo, en animales, células, plantas y ecosistemas la exposición a glifosato es perjudicial en desenlaces de mortalidad y morbilidad, por lo que no puede descartarse plenamente la hipótesis de riesgos para la salud humana.

Anexo 1. Dosificación de glifosato según unidades utilizadas

Las gráficas que se muestran a continuación dan a conocer las dosificaciones de glifosato utilizadas en los estudios en células y animales, según el tipo de unidades de medida reportadas en cada investigación. Se observa que la dosificación utilizada en las investigaciones difiere y que en algunos estudios se utilizaron distintas concentraciones de las moléculas en cuestión.

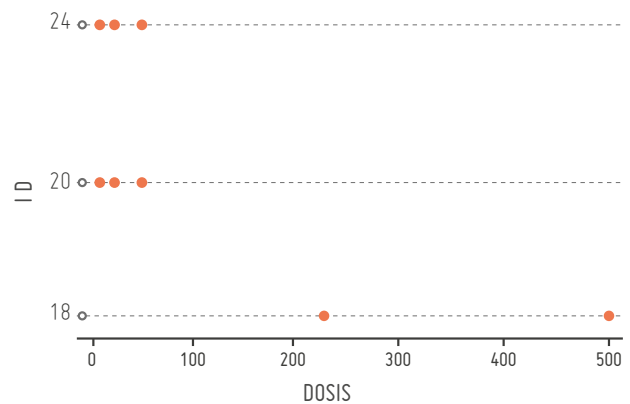
GRÁFICA 1

ESTUDIOS CON DOSIS DE GLIFOSATO EN MM



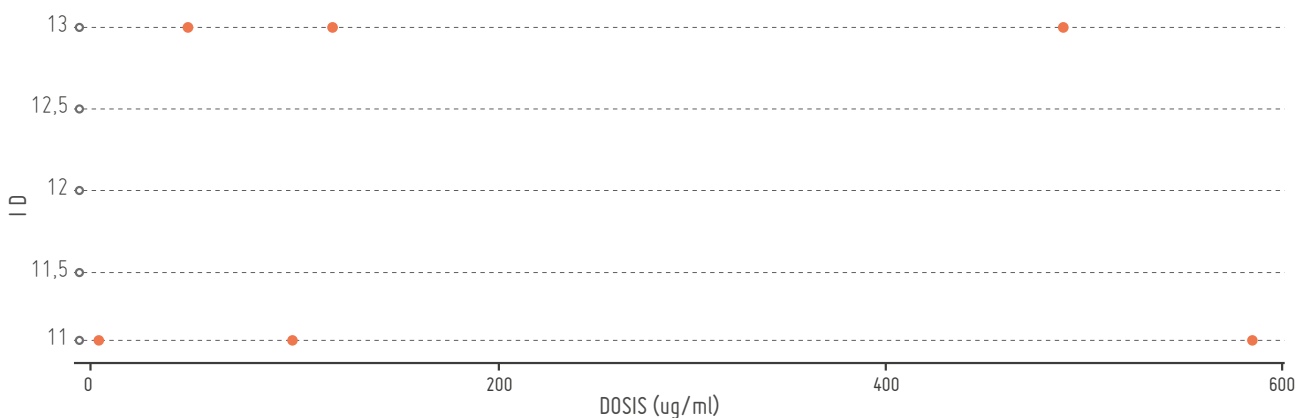
GRÁFICA 2

ESTUDIOS CON DOSIS DE GLIFOSATO EN MG/KG/DÍA



GRÁFICA 3

ESTUDIOS CON DOSIS DE GLIFOSATO EN UG/ML



Anexo 2. Estrategia de búsqueda

(Términos usados en la búsqueda en bases de datos)

NÚMERO DE TÉRMINO		TÉRMINO	COCHRANE LIBRARY
BASE	MEDLINE		
1	exp glyphosate/		
2	glyphosate.tw		
3	exp surfactant/		
4	surfactant.tw		
5	exp metabolite/		
6	metabolite.tw		
7	exp Aminomethylphosphonic Acid/		
8	(Aminomethylphosphonic Acid).tw		
9	(Aminomethylphosphonic adj3 Acid).tw		
10	AMPA.tw		
11	exp AMPA/		
12	exp health effects/		
13	(health effect\$).tw		
14	(health adj3 effect\$).tw		
15	(1 OR 2) AND (3 OR 4)		
16	1 OR 2 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 15		
17	12 OR 13 OR 14		
18	16 AND 17		

NÚMERO DE TÉRMINO		TÉRMINO	COCHRANE LIBRARY
BASE	EMBASE		
1	glyphosate'/exp		
2	glyphosate:ab,ti		
3	surfactant'/exp		
4	surfactant.:ab,ti		
5	metabolite'/exp		
6	metabolite:ab,ti		
7	Aminomethylphosphonic Acid'/exp		
8	(Aminomethylphosphonic Acid):ab,ti		
9	(Aminomethylphosphonic NEAR/3 Acid):ab,ti		
10	AMPA:ab,ti		
11	AMPA'/exp		
12	health effects'/exp		
13	(health effect\$):ab,Ti		
14	(healthNEAR/3 effect\$):ab,ti		
15	(1 OR 2) AND (3 OR 4)		
16	1 OR 2 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 15		
17	12 OR 13 OR 14		
18	16 AND 17		

Bibliografía

1. **Martini CNG, M.; Vila, M. D. C. (2012)** A commercial formulation of glyphosate inhibits proliferation and differentiation to adipocytes and induces apoptosis in 3T3-L1 fibroblasts. *Toxicology in Vitro*. 26(6):1007-13.
2. **Mladinic MB, S.; Vrdoljak, A. L.; Kopjar, N.; Radic, B.; Zeljezic, D. (2009)** Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 50(9):800-7.
3. **Monroy CMC, A. C.; Sicard, D. M. (2005);** de Restrepo, H. G. Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate. *Biomédica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 25(3):335-45.
4. **Neiva TdJCM, Ana Carolina R.; Schwyzer, Rafaella; Vituri, Cidônia de Lourdes; Rocha, Tania Rubia F.; Fries, Diana M.; Silva, Márcio A.; Benedetti, Aloisio Luiz.** In vitro effect of the herbicide glyphosate on human blood platelet aggregation and coagulation Efeito in vitro do herbicida glifosato na agregação plaquetária e coagulação sanguínea em humanos. *Rev bras hematol hemoter*.32(4):291-4.
5. **Peixoto F. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. Chemosphere. (2005);61(8):1115-22.**
6. **Martínez, Adriano; Reyes, Ismael; Geliebter, Jan; Reyes, Niradiz (2006);** Análisis Toxicogenómico de Potenciales Alteraciones en la Expresión Genética en Linfocitos Humanos Expuestos a Glifosato: Implicaciones en el Desarrollo de Linfoma No Hodgkin *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, vol. 38, núm. 1, pp. 25-28.
7. **Thongprakaisang ST, A.; Rangkadilok, N.; Suriyo, T.; Satayavivad, J. (2013)** .Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*. ;59:129-36.
8. **Marc JM-L, O.; Boulben, S.; Hureau, D.; Durand, G.; Bellé, R. (2002)**. Pesticide roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chemical Research in Toxicology*. ;15(3):326-31.
9. **Buskühl HA, Rafaela de Campos; Calliari-Martin, Mara Regina.** Desempenho sexual de ratos Wistar, machos e fêmeas, submetidos à exposição sub-crônica ao herbicida glifosato-Roundup® Sexual performance of male and female rats sub-chronic exposed to the herbicide glyphosate-Roundup®. *Rev bras toxicol*.19(1):17-23.
10. **Daruich JZ, F.; Sofía Gimenez (2001), M.** Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses. *Environmental Research*. 85(3):226-31.

11. **Greim HS, D.; Mostert, V.; Strupp, C. (2015)**, Evaluation of carcinogenic potential of the herbicide glyphosate, drawing on tumor incidence data from fourteen chronic/carcinogenicity rodent studies. *Critical Reviews in Toxicology*. 45(3):185-208.
12. **Lushchak OVH, O. I.; Storey, J. M.; Storey, K. B.; Lushchak, V. I. (2009)**, Low toxic herbicide Roundup induces mild oxidative stress in goldfish tissues. *Chemosphere*. 76(7):932-7.
13. **Marc JLB, M.; Cormier, P.; Morales, J.; Bellé, R.; Mulner-Lorillon, O. (2005)**. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 203(1):1-8.
14. **Paganelli AG, V.; Acosta, H.; López, S. L.; Carrasco, A. E. (2010)**. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chemical Research in Toxicology*. 23(10):1586-95.
15. **M H Bernal KRS, Gabriel Carrasquilla, (2009)**. Toxicidad del glifosato formulado (Glyphos®) y Cosmo-Flux® para ranas colombianas en estadiolarvario 1. Toxicidad aguda de laboratorio. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos.
16. **De Roos AJB, A.; Rusiecki, J. A.; Hoppin, J. A.; Svec, M.; Dosemeci, M.; Sandler, D. P.; Alavanja, M. C. (2005)**. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*. 113(1):49-54.
17. **Faria NMXR, José Antônio Rodrigues da; Facchini, Luiz Augusto.** Intoxicações por agrotóxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura, Bento Gonçalves, RS Intoxicaciones por agrotóxicos entre trabajadores rurales de fruticultura, Bento Gonçalves, Sur de Brasil Poisoning by pesticides among family fruit farmers, Bento Gonçalves, Southern Brazil. *Rev Saude Publica*. 43(2):335-44.
18. **Belo MSdSPP, Wanderlei; Dores, Eliana Freire Gaspar de Carvalho; Moreira, Josino Costa; Peres, Frederico.** Uso de agrotóxicos na produção de soja do estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais Pesticide use in soybean production in Mato Grosso state, Brazil: a preliminary occupational and environmental risk characterization. *Rev bras saúde ocup*. 37(125):78-88.
19. **Dabrowski JMS, J. M.; Wepener, V. (2014)**. Prioritizing agricultural pesticides used in South Africa based on their environmental mobility and potential human health effects. *Environment International*. 62:31-40.
20. **Manfo FPTM, P. F.; Déchaud, H.; Tchana, A. N.; Nantia, E. A.; Zabot, M. T.; Pugeat, M. (2012)**. Effect of agropesticides use on male

reproductive function: A study on farmers in Djutitsa (Cameroon). **Environmental Toxicology**, 27(7):423-32.

21. **Jauhiainen AR, K.; Sarantila, R.; Nuutinen, J.; Kangas, J. (1991)**. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 52(2):61-4.
22. **Mejia, D y Camacho, A. (2015)**. Consecuencias de la aspersión aérea en la salud: Evidencia desde el caso colombiano.
23. **Keith R. Solomon. (2005)** Estudio de los efectos del Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante la aspersión aérea con el herbicida Glifosato (PECIG) y de los cultivos ilícitos en la salud humana y en el medio ambiente. Informe preparado para la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), División de la Organización de los Estados Americanos (OEA) Washington, DC, Estados Unidos de América.
24. **Luz-Helena Sanin GC, Keith R. Solomon, Donald C. Cole, Jon P. Marshall (2009)**. Diferencias Regionales En El Tiempo Para Quedar En Embarazo En Mujeres En Edad Fértil De Cinco Regiones Colombianas, Con Diferentes Usos De Glifosato. Secretaría General delaOrganización delosEstadosAmericanos.
25. **Gloria Lucía Henao Londoño (2007)**. Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos en Colombia.
26. **Varona MH, Gloria Lucía; Díaz, Sonia; Lancheros, Angélica; Murcia, Álix; Rodríguez, Nelcy; Álvarez, Víctor Hugo.** Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos Effects of aerial applications of the herbicide, glyphosate and insecticides on human health. *Biomedica*.29(3):456-75.
27. **Sorahan T. (2015)**. Multiple myeloma and glyphosate use: A re-analysis of US agricultural health study (AHS) data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 12(2):1548-59.
28. **Williams GMK, R.; Munro, I. C. (2000)**. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 31(2 D):117-65.
29. **Cherukuri HP, K.; Rohini, D.; Thunga, G.; Vijaynarayana, K.; Sreedharan, N.; Varma, M.; Pandit, V. (2014)**. Demographics, clinical characteristics and management of herbicide poisoning in tertiary care hospital. *Toxicology International*. 21(2):209-13.
30. **Williams GM, Kroes R, Munro IC. (2000)**. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 31:117-165.

31. **Steinrucken HC, Amrhein N. (1980).** The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimic acid-3-phosphate synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 94:1207–1212.
32. **Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, et al (1957–1962).** Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. *J Agric Food Chem* 45.
33. **Peluso M, Munnia A, Bolognesi C, Parodi S. (1998).** 32P-Postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environ Mol Mutagen* 31:55–59.
34. **Benítez Leite, S., Macchi, M. A., and Acosta, M. (2009)** Malformaciones Congénitas asociadas a agrotóxicos. *Arch. Pediatr. Drug* 80, 237–247.
35. **Richard, S., Moslemi, S., Sipahutar, H., Benachour, N., and Seralini, G. E. (2005)** Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect* 113, 716– 720.
36. **Haefs, R., Schmitz-Eiberger, M., Mainx, H. G., Mittelstaedt, W., and Noga, G. (2002)** Studies on a new group of biodegradable surfactants for glyphosate. *Pest. Manag. Sci.* 58, 825–833.
37. **Benachour, N., and Seralini, G. E. (2009)** Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem. Res. Toxicol.* 22, 97–105.
38. **Higgins JPT, Green S (editors) (2011).** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
39. **Thomas P. Sullivan. (2003).** Manejo Vegetal y Alteraciones de Ecosistemas: Impacto del Herbicida Glifosato en la Diversidad de Plantas y Animales en Sistemas Terrestres. Consejo Nacional de Investigación - Canadá. 11(1):37 - 59.
40. **Bernard AL, R. (1989).** Biological monitoring of exposure to industrial chemicals. *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Securite Sociale.* 50(1):101-7.
41. **Ghisari ML, M.; Bonefeld-Jørgensen, E. C. Effects of currently used pesticides in Denmark on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. Toxicology Letters. 2014;229:S63.**
42. **Fiedler NR, J.; Siriwong, W.; Suttiwan, P.; Ohman Strickland, P.; Ryan, P. B.; Rohlman, D. S.; Panuwet, P.; Barr, D. B.; Robson, M. G. (2015).** Neurobehavioral effects of exposure to organophosphates and pyrethroid pesticides among Thai children. *NeuroToxicology.* 48:90-9.
43. **Pereira LMPB, Kim; Siung-Chang, Avril.** Pesticide regulation, utilization, and retailers' selling practices in Trinidad and Tobago, West Indies: current situation and needed changes. *Rev Panam Salud Publica.* 22(2):83-90.

44. **Dalvie MAE, R. (2013)**. Review of the male reproductive health effects of hormonally active conventional agricultural pesticides used in South Africa. *Occupational and Environmental Medicine*. 70.
45. **Carpenter DOA, K. F.; Bush, B.; Niemi, W. D.; Pang, S.; Vakharia, D. D. (1998)**. Human health and chemical mixtures: An overview. *Environmental Health Perspectives*. 106(SUPPL. 6):1263-70.
46. **Colt JSC, M. J.; Zahm, S. H.; Tobias, G. S.; Hartge, P. (2007)** Inferring past pesticide exposures: A matrix of individual active ingredients in home and garden pesticides used in past decades. *Environmental Health Perspectives*. 115(2):248-54.
47. **Cooper EMC, A.; Van Nuijs, A. L. N.; Webster, T. F.; Stapleton, H. M. (2011)** Analysis of the flame retardant metabolites bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BD-CPP) and diphenyl phosphate (DPP) in urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 401(7):2123-32.
48. **Eskenazi BH, K.; Bradman, A.; Weltzien, E.; Jewell, N. P.; Barr, D. B.; Furlong, C. E.; Holland, N. T. (2004)**. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environmental Health Perspectives*. 112(10):1116-24.
49. **Fenske RAK, J. C.; Lu, C.; Kalman, D. A.; Simcox, N. J.; Allen, E. H.; Keifer, M. C. (2000)**. Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community. *Environmental Health Perspectives*. 108(6):515-20.
50. **Hanchenlaksh CP, A.; De Vocht, F. (2011)**. Exposure to organophosphate pesticides in Thai farmers and their families. *Occupational and Environmental Medicine*. 68:A107.
51. **Hines CJD, J. A.; Coble, J.; Kamel, F.; Alavanja, M. C. R. (2011)**. Determinants of captan air and dermal exposures among orchard pesticide applicators in the agricultural health study. *Annals of Occupational Hygiene*. 55(6):620-33.
52. **Kjeldsen LSG, M.; Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2013)**. Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 272(2):453-64.
53. **Maddy KTK, J. B.; Gibbons, D. B. (1986)**. Monitoring the urine of pesticide applicators in California for residues of chlordimeform and its metabolites 1982-1985. *Toxicology Letters*. 33(1-3):37-44.
54. **Naeher LPB, D. B.; Rithmire, N.; Edwards, J.; Holmes, A. K.; Needham, L. L.; Rubin, C. S. (2009)** Pesticide exposure resulting from treatment of lice infestation in school-aged children in Georgia. *Environment International*. 35(2):358-62.

55. **Richards DMK, J. F.; Kurtz, P. (1978).** A controlled field trial of physiological responses to organophosphate residues in farm workers. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*. 2(2):493-512.
56. **Salas BVD, E. I. G.; Wiener, M. S. (2000).** Impact of pesticides use on human health in Mexico: A review. *Reviews on Environmental Health*. 15(4):399-412.
57. **Sudakin DLS, D. L. (2011).** Dialkyl phosphates as biomarkers of organophosphates: The current divide between epidemiology and clinical toxicology. *Clinical Toxicology*. 49(9):771-81.
58. **Suemizu HS, S.; Kuronuma, M.; Shimizu, M.; Yamazaki, H. (2014).** Pharmacokinetics and effects on serum cholinesterase activities of organophosphorus pesticides acephate and chlorpyrifos in chimeric mice transplanted with human hepatocytes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 70(2):468-73.
59. **Teeyapant PR, S.; Polputpisatkul, D.; Uttawichai, C.; Parnmen, S. (2014).** Serum concentrations of organochlorine pesticides p, p'-DDE in adult thai residents with background levels of exposure. *Journal of Toxicological Sciences*. 39(1):121-7.
60. **Vega LL, F.; Valverde, M.; Elizondo, G.; Rojas, E. (2009).** Organophosphorous pesticides metabolites show genotoxic effects depending on the metabolic status of the cells. *Drug Metabolism Reviews*. 41:64.
61. **Dalvie MAA. (2015).** The impact of hormonally active pesticides on the health of vulnerable communities in South Africa. *Tropical Medicine and International Health*. 20:66.
62. **Arcury TAG, J. G.; Barr, D. B.; Tapia, J.; Chen, H.; (2007).** Quandt, S. A. Pesticide urinary metabolite levels of children in Eastern North Carolina farmworkers households. *Environmental Health Perspectives*. 115(8):1254-60.
63. **Al-Arfaj AA-M, A.; Ali, H. M.; Al-Shahrani, O. (2013).** Phyto-microbial degradation of glyphosate in Riyadh area. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 7(2):1351-65.
64. **Amaral EI. Avaliação da exposição ambiental ao Glifosato na área agrícola da Serrinha do Mendanha Assessment of environmental exposure to Glyphosate in the area of agricultural Serrinha Mendanha.xiii,59-xiii.**
65. **Burger RB, K.; Meyer, H.; Hahn, A. (2009).** Severe dyspnoea after spraying a pesticide containing glyphosate - Lung damage histologically confirmed. *Clinical Toxicology*. 47(5):506.
66. **Duarte DJR, J. M. M.; van den Berg, M.; Westerink, R. H. S. (2016).** In vitro neurotoxic hazard characterization of different tricresyl phosphate (TCP) isomers and mixtures. *NeuroToxicology*.

67. **Hofmann JNBF, L. E.; Lynch, C. F.; Andreotti, G.; Thomas, K. W.; Sandler, D. P.; Savage, S. A.; Alavanja, M. C. (2015).** The Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture (BEEA) Study: Rationale, Design, Methods, and Participant Characteristics. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*. 78(21-22):1338-47.
68. **Low FLS, I. C.; Gerrard, J. A. (2005).** The effect of *Saccharomyces cerevisiae* on the stability of the herbicide glyphosate during bread leavening. *Letters in Applied Microbiology*. 40(2):133-7.
69. **McQueen HC, A. C.; Hinwood, A. L. (2012)** Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 215(6):570-6.
70. **Nishimoto TK, T.; Akaike, A.; Niidome, T.; Sugimoto, H. (2009).** AMPA reduces surface expression of NR1 through regulation of GSK3. *NeuroReport*. 20(2):161-5.
71. **Séralini GEC, E.; Mesnage, R.; Gress, S.; Defarge, N.; Malatesta, M.; Hennequin, D.; de Vendôme, J. S. (2012).** Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*. 50(11):4221-31.
72. **Sugeng AJB, P. I.; Lutz, E. A.; Rosales, C. B. (2013);** Hazard-ranking of agricultural pesticides for chronic health effects in Yuma County, Arizona. *Science of the Total Environment*. 463-464:35-41.
73. **Tsatsakis AM. (2013).** Pesticide exposure of agricultural workers in Greece. Biomarkers diversity and variability. *Toxicology Letters*. 221:S32.
74. **Appenzeller LMM, S. M.; Hoban, D.; Sykes, G. P.; Malley, L. A.; Delaney, B. (2009).** Subchronic feeding study of grain from herbicide-tolerant maize DP-098140-6 in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*. 47(9):2269-80.
75. **Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJM, Dalsenter PR, Langeloh A. (2007).** Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch Toxicol* 81:665-673.
76. **Walsh LP, Webster DR, Stocco DM. (2000).** Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. *J Endocrinol* 167:253-263. .
77. **Wang H, Wang Q, Zhao XF, Liu P, Meng XH, Yu T, Ji YL, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Xu DX. (2010).** Cypermethrin exposure during puberty disrupts testosterone synthesis via downregulating StAR in mouse testes. *Arch Toxicol* 83:53-61.
78. **Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, Mendonca BB, Elliston KO, Wilson JD, Russell DW, Andersson S. (1994).** Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet* 7:34-39.

79. **Payne AH, Hales DB. (2004).** Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 25:947–970.
80. **Elbetieha A, Da'as SI, Khamas W, Darmani H. (2001).** Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 41:522–528.
81. **Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y. (2009).** Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol* 47:1903–1908.
82. **Ferri N, Ulisse S, Aghini-Lombardi F, Graziano FM, Di Mattia T, Russo FP, Arizzi M, Baldini E, Trimboli P, Attanasio D, Fumarella A, Pinchera A, D'Armiento M. (2003).** Iodine supplementation restores fertility of sheep exposed to iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 26:1081–1087.
83. **Fukuyama T, Tajima Y, Ueda H, Hayashi K, Shutoh Y, Harada T, Kosaka T. (2009).** Allergic reaction induced by dermal and/or respiratory exposure to low-dose phenoxacetic acid, organophosphorus, and carbamate pesticides. *Toxicology* 261:152–161.
84. **Snipes SA, Thompson B, O'Connor, Shell-Duncan B, King D, Herrera AP, Navarro B. (2009).** Pesticides protect the fruit, but not the people: Using community-based ethnography to understand farmworker pesticide-exposure risks. *Am J Public Health* 99:S616–S621.
85. **Hardell L, Eriksson M. (1999).** A case-control study of nonHodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 85:1353–1360.
86. **Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. (2002).** Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 43:1043–1049.
87. **McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, et al. (2001).** Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:1155–1163.
88. **Dosemeci M, Alavanja MC, Rowland AS, Mage D, Zahm SH, Rothman N, et al. (2002).** A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann Occup Hyg* 46:245–26



Fundación Ideas para la Paz (FIP)

Calle 100 No. 8ª – 37 Torre A. Of. 305.
Bogotá Tel. (57-1) 218 3449
www.ideaspaz.org / e-mail: fip@ideaspaz.org