

**Riesgos inherentes a la utilización del Roundup^{md}
para el control de plantaciones
de cocaína en Colombia**

**Onil samuel
Dirección de toxicología humana
Instituto nacional de salud pública de quebec**

**Preparada para la
Organización panamericana de la salud**

Septiembre, 2001

Tabla de contenido

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | INTRODUCCION _____ | 1 |
| 2 | TOXICIDAD DE GLIFOSATO, DE AMPA Y DE ROUNDUP _____ | 3 |
| 2.1 | TOXICOCINETICA Y METABOLISMO _____ | 3 |
| 2.2 | TOXICIDAD AGUDA _____ | 4 |
| 2.3 | TOXICIDAD SUBCRONICA _____ | 7 |
| 2.4 | TOXICIDAD CRONICA Y ONCOGENICIDAD _____ | 10 |
| 2.5 | EFECTO _____ | 11 |
| 2.6 | EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO Y LA REPRODUCCION _____ | 13 |
| 2.7 | EFECTO _____ | 14 |
| 2.8 | GENOTOXICIDAD _____ | 15 |
| 3 | ADITIVO Y CONTAMINANTE DE LA FORMULA ROUNDUP ^{MD} _____ | 15 |
| 3.1 | POLIOXIETILENO AMINA(POEA) _____ | 15 |
| 3.2 | N-NITROSOGLIFOSATO _____ | 18 |
| 4 | TOXICIDAD EN EL HUMANO _____ | 19 |
| 5 | EVALUACION CUALITATIVA DE LOS RIESGOS PARA LA POBLACION COLOMBIANA _____ | 20 |
| 5.1 | EVALUACION DE LA TOXICIDAD DEL ROUNDUP ^{MD} Y DEL GLIFOSATO 20 | |
| 5.2 | RIESGOS ASOCIADOS CON LA UTILIZACIÓN DEL ROUNDUP ^{MD} EN EL CONTEXTO NORTEAMERICANO (ANÁLISIS DE RIESGO) _____ | 21 |
| 5.3 | RIESGO ASOCIADO CON LA UTILIZACIÓN DEL ROUNDUP ^{MD} EN EL CONTEXTO DEL CONTROL DE PLANTACIONES DE COCAINA _____ | 23 |
| 6 | CONCLUSION _____ | 25 |
| 7 | BIBLIOGRAFIA _____ | 26 |

1 INTRODUCCION

En el marco de las actividades cuya finalidad es el control de la producción de cocaína en Colombia, las autoridades respectivas han adoptado una estrategia de destrucción de cultivos que implica la utilización masiva de Glifosato, un herbicida no selectivo usualmente utilizado en los medios agrícolas y forestales en todo el mundo.

El contexto particular de la utilización de este herbicida para el control de las plantaciones de cocaína despierta inquietudes en cuanto a los riesgos de exposición y de influencia sobre la salud de las poblaciones implicadas. En efecto, las plantaciones de cocaína se encuentran a menudo en las proximidades de los cultivos de hortalizas y es evidente que estas últimas son alcanzadas por las pulverizaciones de pesticidas. Ahora bien, puesto que con frecuencia los productores cuentan con ingresos débiles, no dudan en consumir frutas o legumbres contaminadas antes de que sean afectadas por la acción del herbicida que, como ya se precisó, no es selectivo.

Además, según las informaciones a las cuales hemos tenido acceso, los niveles utilizados con relación a las aplicaciones aéreas serían 100 veces más elevados que las concentraciones normalmente recomendadas para el control de la vegetación en los Estados Unidos. Aunque no conocemos las razones que motivan la utilización de tales niveles de aplicación, podemos suponer que pretenden compensar la pérdida de producto ocasionada por la importante desviación que conllevan las aplicaciones aéreas en tierras de gran altitud, especialmente por razones de seguridad. Las aplicaciones en los niveles indicados podrían aumentar los riesgos de exposición favoreciendo tanto la exposición directa como la contaminación ambiental.

El presente trabajo pretende establecer un balance entre las informaciones disponibles sobre el Roundup^{MD} y su materia activa, el Glifosato, y sentar las bases para un proceso de evaluación de los riesgos para la salud de las poblaciones implicadas. Puesto que nos es imposible obtener la mayoría de las informaciones que normalmente son necesarias para evaluar los riesgos para la población con posterioridad a las aplicaciones de herbicidas, nuestra evaluación de los riesgos no puede ser sino cualitativa. En efecto, nos es imposible conocer la frecuencia real de las aplicaciones y no tenemos ningún acceso a los datos relativos a las concentraciones residuales de herbicidas que podrían generarse en diferentes matrices ambientales (agua, suelo, vegetales, etc.) según las condiciones de aplicación aérea específica para el control de la cocaína. Además, los programas de computador para modelación de que disponemos actualmente, no permiten establecer modelos de concentraciones residuales en virtud de las condiciones de aplicación particulares al control de las plantaciones de cocaína (altitud, etc.) y la ausencia de información de numerosas variables (tipo de aviones y de equipos, topografía, etc.).

La apreciación cualitativa del riesgo será efectuada principalmente en lo que tiene que ver con el balance toxicológico de la fórmula comercial del Roundup^{MD}, de su materia activa el Glifosato, de su principal metabolito el ácido aminoetilfosfónico (AMPA) y el surfactante incluido en la formulación comercial, a saber el polioxietileno amino (POEA). Además, haremos referencia a ciertos escenarios de evaluación de riesgo efectuados en un contexto de utilización en los Estados Unidos con miras a discutir los riesgos potenciales de utilización del Roundup^{MD} para controlar los cultivos de cocaína.

2 TOXICIDAD DE GLIFOSATO, DE AMPA Y DE ROUNDUP

2.1 TOXICOCINETICA Y METABOLISMO

La absorción del Glifosato por vía oral es incompleta. En las ratas, la absorción ha sido de 14 a 35% después de la ingestión de dosis que varían entre 6.7 y 1.000 mg/kg de Glifosato (Doliner, 1991). La absorción sería más débil para las dosis orales más altas (US EPA 1992a). La absorción cutánea del Glifosato es débil y lenta según arrojan los resultados de estudios llevados a cabo con el Roundup^{MD} en los monos (Maiback, 1983; Webster, et al., 1991) o sobre muestras de piel humana (Webster et al., 1991).

Cuando se administra una dosis oral única de 10 mg/kg a las ratas, la retención tisular del Glifosato es relativamente débil y corta y el principal producto que se encuentra en los tejidos es el Glifosato inmodificado (Brewster et al.,1991). La administración de las dosis repetidas no parece modificar el esquema de distribución tisular del Glifosato (Williams et al.,2000).

Según los estudios en animales, el Glifosato es excretado bajo forma inmodificada. Un solo estudio informa acerca de huellas ($\leq 0,4\%$) de ácido aminoetilfosfónico (AMPA), principal metabolito del Glifosato, en las heces y ningún estudio menciona la presencia de metabolito en la orina. (US EPA, 1992a). El Glifosato es principalmente excretado en las heces (68-80%) y, a un nivel inferior, en la orina (7-31%). La vida media de excreción del Glifosato es corta, tal como se demostró en un estudio con ratas; 95% de la dosis radioactiva fue excretada dentro de las 48 horas siguientes a la administración (Doliner, 1991). En las especies distintas a los roedores, la absorción tisular del Glifosato es débil. El AMPA es también débilmente absorbido y rápidamente excretado en la orina (Williams et al.,2000).

En virtud del débil potencial de absorción y de la excreción rápida de Glifosato, los riesgos de exposición sistémica son limitados

2.2 TOXICIDAD AGUDA

Los estudios de toxicidad aguda por vía oral en los mamíferos nos indican que el Glifosato técnico y su metabolito el AMPA poseen una toxicidad muy débil. Ambos productos están clasificados en la categoría de los productos menos tóxicos (IV) del sistema de clasificación de toxicidad aguda de US EPA. La fórmula comercial de Roundup^{MD} presenta igualmente una débil toxicidad aguda en las ratas (USDA, 1984; Doliner, 1991) y se encuentra igualmente clasificada en la categoría IV de US EPA, es decir la categoría de los productos menos tóxicos.

Un solo estudio trata de la neurotoxicidad aguda del Glifosato. En las gallinas tratadas, no pudo observarse ninguna manifestación clínica de toxicidad o de lesión histopatológica del tejido nervioso (Doliner, 1991).

La toxicidad del Glifosato técnico administrado por vía intraperitoneal parece mas importante que la observada por vía oral (Bababunmi et al.,1978; Smith et Oehme, 1992).

Según los datos disponibles acerca de la toxicidad aguda por vía cutánea, el producto técnico y la formulación de Roundup^{MD} son considerados como muy poco tóxicos y ligeramente tóxicos, respectivamente.

El Glifosato técnico no produjo irritación en la piel de los conejos pero pudieron observarse irritaciones que iban desde moderadas a severas en el conejillo de indias, después de aplicaciones repetidas. En el humano, no se observó ninguna

irritación primaria luego de la aplicación cutánea única o repetida de Glifosato (Doliner, 1991).

La fórmula comercial de Roundup^{MD} es un irritante moderado de la piel (Smith et Oehme, 1992; Doliner, 1991). Los resultados sugieren además que el potencial irritante del Roundup^{MD} estaría más que todo relacionado con el surfactante presente en la fórmula comercial. El Glifosato técnico bajo forma de sal de isopropilamina, es decir la forma principal utilizada en las formulaciones en todo el mundo, es ligeramente irritante para el ojo de los conejos (USDA; 1984) mientras que la forma ácida del producto es un irritante ocular severo (WHO, 1994).

Después de un estudio de exposición por inhalación a la fórmula comercial (12,2 mg/l) durante 4 horas, ninguna de las ratas falleció y no se observó ninguna reacción anormal. Estos resultados indican que la CL₅₀ sería superior a 12,2 mg/l (Monsanto, 1983a).

El cuadro 2.1 presenta un resumen de los principales valores letales del Glifosato para las diferentes vías de exposición.

Cuadro 2.1 Clasificación de la toxicidad aguda del Glifosato y del Roundup^{MD} según las vías de exposición.

| Vía de Exposición | Categoría de toxicidad | Dosis o concentración letal Mediana (DL ₅₀ o CL ₅₀) | Referencia |
|------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Oral | | | |
| Glifosato | Poco tóxico a ligeramente tóxico | 4 320-5 600 mg/kg (rat) | USDA, 1984; Bababunmi et al, 1978 |
| | | 1 568 mg/kg (ratón) | Bababunmi et al, 1978 |
| | | >3 800 mg/kg (ratón) | USDA, 1984; Doliner, 1991 |
| Roundup ^{MD} | Muy poco tóxico | 5 400 mg/kg (rata) | Doliner, 1991 |
| Intraperitoneal | | | |
| Glifosato | | 238 mg/kg (rata) | Bababunmi et al, 1978 |
| | | 134 mg/kg (ratón) | Bababunmi et al, 1978 |
| Cutánea | | | |
| Glifosato | Muy poco tóxico | > 5000 mg/kg (conejo) | US EPA, 1993a; USDA, 1984 |
| Roundup ^{MD} | Ligeramente Tóxico | > 17000 mg/kg (rata) | Smith et Oehme, 1992 |
| | | > 7940 mg/kg (conejo) | USDA, 1984 |
| Respiratoria | | | |
| Roundup ^{MD} | Ligeramente tóxico | 3,18 mg/l (rata) | Monsanto, 1983 ^a |

2.3 TOXICIDAD SUBCRONICA

Un resumen de los valores de NOEL (dosis sin efecto observado) o NOAEL (dosis sin efecto nocivo observado) de los estudios de toxicidad subcrónica del Glifosato y de los efectos sistémicos correspondientes se presenta en el Cuadro 2.2.

Los diferentes resultados de los estudios de toxicidad subcrónica por vía oral en las ratas no demostró vinculación alguna entre el Glifosato y una toxicidad específica (USDA,1984; Doliner, 1991). En otro estudio en el cual las cantidades de 0, 200, 2000, 5000 o 12500 ppm de Glifosato fueron agregadas a la alimentación de las ratas durante 90 días, se pudo observar un aumento de peso relativo y absoluto de los pulmones a las dosis mas fuertes (USDA, 1988a). El único efecto observado en las ratas alimentadas a tasas de 0, 5000, 10000 o 50000 ppm de Glifosato en la alimentación durante 3 meses, fue una disminución del crecimiento a la dosis mas fuerte.

Cuadro 2.2 NOEL de los estudios de toxicidad subcrónica del Glifosato y los efectos tóxicos correspondiente.

| Estudio de Toxicidad Subcrónica | NOEL Mg//kg/jr | Efecto | Referencia |
|--|-----------------------|---|----------------------------|
| Glifosato | | | |
| Vía Oral | | | |
| Rata (13 sem) | >100 | No se notó ningún efecto | Doliner,1991 |
| Rata (90 jr) | 135 | Aumento del peso relativo y absoluto de los pulmones | USDA,1988 ^a |
| Ratón | 2490 (NOAEL) | Supresión de la ganancia de peso corporal | Williams et al,2000 |
| Ratón (3 meses) | 2305 | Disminución del crecimiento a 50 000 ppm | USDA,1988 ^a |
| Perro (90jr) | >50 | No se observó ningún efecto | Doliner,1991 |
| Perro (1 año) | 100 (NOAEL) | Aumento de la incidencia de nódulos linfoides en la epidime a 500mg/kg | Doliner,1991 |
| Vía Cutánea | | | |
| Conejo (3sem) | 5000 | No se notó efecto alguno con excepción de una ligera irritación cutánea. | Doliner,1991 |
| Roundup^{MD} | | | |
| Vía Cutánea | | | |
| Conejo (30sem) | >114 | Sin toxicidad sistémica, eritema liviano | Doliner,1991; Killeen,1975 |
| Inhalación | | | |
| Rata(22 jr) | > 0,36 (mg/l) | No hubo signo de toxicidad significativamente diferente entre el grupo testigo y el grupo experimental. | Monsanto,1983b |

En un estudio con perros Beagle expuestos durante 90 días a concentraciones de 0, 200, 600 o 2000 ppm, no se observó ningún efecto importante (USDA,1984; Doliner,1991).

Después de la exposición cutánea de Glifosato (0,100,1000 o 5000 mg/kg/día), los conejos presentaron un ligero edema y un eritema de la piel a 5000 mg/kg/día (USDA, 1988a; Doliner, 1991). En los conejos expuestos a la fórmula comercial de Roundup^{MD} a dosis de 0, 76 y 114 mg/kg/día (6h/día, 5días/sem durante 3 semanas), se observó engrosamiento cutáneo y eritema suave a moderado en todos los grupos, así como un aumento estadísticamente significativo del peso de los testículos en el grupo expuesto a 114 mg/kg/día. El examen histopatológico de los testículos demostró, sin embargo, que los sujetos tratados eran comparables a los del grupo testigo (Doliner,1991; Killeen,1975).

Después de un estudio de toxicidad subcrónica por inhalación, las ratas fueron expuestas 6h/día, 5días/sem durante 22 días a concentraciones de 0; 0,05; 0,16 o 0,36mg/l de una solución acuosa de Roundup^{MD} 33%. No se pudo observar signo de toxicidad durante la exposición. EL examen microscópico demostró problemas de irritación a nivel de los pulmones (infiltración), de la nariz (inflamación), y de la tráquea. Las constataciones efectuadas luego de la necropsia y del examen histopatológico no revelaron diferencia alguna entre los testigos y los sujetos tratados (Monsanto, 1983b).

La administración de AMPA a dosis entre 400 y 4800 mg/kg/día durante 90 días en la rata provocó una irritación de las vías urinarias a dosis de 1200 y 4800 mg/kg/día. Un NOAEL de 400 mg/kg/día fue determinado para este estudio (Williams et al,2000). En el perro no se observó ningún efecto a la mas fuerte dosis de 263 mg/kg/día (Williams et al,2000).

Los resultados de los estudios de toxicidad subcrónica con diferentes especies de animales indican que el Glifosato y el AMPA son bien tolerados puesto que los efectos menores no se presentaron sino a las dosis mas fuertes.

2.4 TOXICIDAD CRONICA Y ONCOGENICIDAD

Un resumen de los valores de NOEL de los estudios de toxicidad crónica del Glifosato y de los efectos sistémicos correspondientes se incluye en el cuadro 2.3.

La compañía Monsanto presentó un estudio de toxicidad crónica o de oncogenicidad en el cual las ratas fueron expuestas por vía alimenticia a concentraciones de 0, 3, 10 y 31 mg/kg/día de Glifosato durante 26 meses. No se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos expuestos y el grupo testigo. La incidencia de tumores intersticiales observada a nivel de los testículos no pudo relacionarse con la dosis y es poco probable que esté relacionada con el tratamiento. La posibilidad de un vínculo entre el tratamiento y la aparición de tumores de células C de la tiroides también fue desechada puesto que los tumores también se observaron en el grupo testigo.

Las ratas fueron expuestas por vía alimenticia a concentraciones de 0, 1000, 5000 o 30000 ppm de Glifosato. A la dosis mas fuerte fue posible observar una reducción de peso corporal en los dos sexos y del conteo de leucocitos en los machos (a 12 meses solamente). El examen histopatológico demostró un ligero aumento de la incidencia de necrosis hepática en los machos a 30 000 ppm. Los demás cambios no neoplásicos observados a fuertes dosis incluyeron hipertrofia centrolobular así como nefritis intersticial (machos) y una basofilia e hipertrofia de las células hepáticas de los túbulos proximales (hembras) (Doliner,1991; Stout et Ruecker,1990 dans US EPA, 1992a).

Cuadro 2.3 NOEL de los estudios de toxicidad crónica de Glifosato y los efectos tóxicos correspondientes.

| ESTUDIO CRÓNICO | NOEL, 2.4.1.1 Mg/kg/jr | 2.5 EFECTO | REFERENCIA |
|-----------------|------------------------|---|---------------------------------------|
| Vía Oral | | | |
| Rata (26 meses) | 31 | No hay diferencia entre el grupo experimental y el grupo testigo en lo que se refiere a tumores intersticiales de los testículos y la aparición de tumores de la tiroides | US EPA, 1992a |
| Rata (24 meses) | 362 | Ligera irritación del estómago, disminución de peso corporal y de la ganancia ponderada (F) disminución del pH urinario, aumento de la incidencia de cataratas y efectos testiculares a 1000 mg/kg/día. | Doliner,1991 |
| Ratón (2 años) | 714 | Reducción de pesos corporales (M.F.) y del conteo de leucocitos (M) así como aumento de la incidencia de la necrosis hepática (M) no se presentó aumento importante de las lesiones neoplásicas. | Doliner,1991; Stout et Ruuecker, 1990 |
| Perro (1 año) | >500 | Disminución de las concentraciones de sodio y del potasio sérico | US EPA,1992a |

US EPA ha recomendado retomar este estudio de oncogenicidad con el mayor número de ratones pero lo ha aceptado como estudio de toxicidad crónica. Luego de una primera evaluación de los resultados del estudio se pudo notar un ligero aumento de la incidencia de adenomas tubulares renales a la dosis mas elevada pero exámenes complementarios revelaron la presencia de estos adenomas en el grupo testigo. US EPA considera que la respuesta oncógena es cuando mas una respuesta marginal teniendo en cuenta la fuerte dosis utilizada, que no hubo aumento importante de las lesiones neoplásicas y que las pruebas de mutagenicidad fueron negativas (USDA,1988a).

En un estudio con perros Beagle se administraron por vía oral dosis de 0, 20, o 500 mg/kg/día de Glifosato bajo forma de cápsulas de gelatina durante un año. Una ligera disminución de las concentraciones de sodio y de potasio sérico en los machos a 100 y 500 mg/kg y las hembras a 500 mg/kg, pudo observarse durante el tercer mes. La disminución aparente de los pesos absolutos y relativos de las glándulas pituitarias también se observó a dos de las mas fuertes dosis pero estos efectos no fueron correlacionados con ningún efecto histopatológico. Según Salud Bienestar Social de Canadá (SBSC), una degeneración de los tubulos renales, cuyo significado clínico es discutible, pudo observarse en todos los grupos. Este organismo precisa que un aumento de la incidencia del nódulos linfoides en la epidime fue observado a la dosis de 500 mg/kg/día (Doliner,1991).

Luego de los descubrimientos equívocos efectuados con ocasión de los estudios en la rata y el ratón, el Glifosato había sido clasificado en el grupo D por cuanto tiene que ver con sus efectos cancerígenos.

Esta categoría es utilizada por los productos para los cuales existe una prueba insuficiente de cancerogenicidad en el humano y en el animal o para los cuales no hay suficientes datos disponibles. Con el fin de eliminar la incertidumbre que rodea el poder tumorígeno del Glifosato, un nuevo estudio de toxicidad crónica y de cancerogenicidad fue efectuado en ratas. A la dosis mas fuerte se pudo observar una disminución del peso corporal y una ganancia ponderada en las hembras, una disminución del pH urinario y un aumento de la incidencia de cataratas y de efectos testiculares en las ratas machos de edad, así como un aumento de la irritación del estómago en los dos sexos. Este estudio no indicó actividad tumorígena relacionada con la exposición al Glifosato.

Este estudio y el conjunto de los demás datos toxicológicos fueron evaluados por un comité de pares. Este comité, encargado de poner énfasis particularmente en la

evaluación del potencial cancerígeno del Glifosato, decidió clasificar este producto en el grupo E (Evidencia de ninguna cancerogenicidad en el humano) en virtud de la falta de evidencia de cancerogenicidad convincente en los estudios adecuados llevados a cabo con las dos especies animales (US EPA;1993a).

Ningún estudio de toxicidad crónica fue efectuado con AMPA pero los datos relativos al Glifosato permiten suponer que su metabolito principal no sería oncógeno (Williams et al, 2000).

Los resultados de los estudios de toxicidad crónica con diferentes especies animales indican que el Glifosato no es cancerígeno.

2.6 EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO Y LA REPRODUCCION

Un resumen de los valores de NOEL de los estudios sobre el desarrollo y la reproducción de Glifosato y los efectos tóxicos correspondientes, se presenta en el cuadro 2.4.

En un estudio llevado a cabo con ratas grávidas, expuestas a cebsa entre los días 6º y 19º de gestación, pudo observarse una ausencia de osificación en los fetos cuya madre había recibido una dosis de 3500 mg/kg/día (Doliner,1991).

En los conejos grávidos expuestos a cebsa a dosis de 0, 75, 175 o 350 mg/kg/día entre los días 7º y 27º de gestación, se reportaron signos clínicos de toxicidad y una reducción pasajera de peso corporal a las dos dosis mas fuertes. También pudieron observarse malformaciones pero estas no pudieron relacionarse con el tratamiento y su número no excedió los valores observados en los testigos (Monsanto,1980 dans US EPA,1992a).

Cuadro 2.4 NOEL de los Estudios del desarrollo y la reproducción y los efectos tóxicos correspondientes para el Glifosato

| ESTUDIO CRÓNICO | NOEL, 2.6.1.1 Mg/k g/jr | 2.7 EFECTO | REFERENCIA |
|---|--------------------------------|--|---|
| 2.7.1.1.1 Reproducción | | | |
| Rata 3 generaciones | 10 | Dilatación de los túbulos renales de la generación F _{3b} a dosis maternas de 30 mg/kg/día. | Bio/Dynamics, 1981 dans US EPA, 1992a |
| Rata 2 generaciones | 100 (SBSC) 500 (US EPA) | Disminución del peso de los pequeños y de los adultos a 500 mg/kg/día. Reducción del peso materno de las hembras F, y los pequeños F _{2a} a 500 mg/kg/día | Doliner, 1991; Reyna, 1990 dans US EPA, 1992 ^a |
| Teratogenicidad | | | |
| Rata (Entre los días 6 y 19 de gestación) | 1000 | Falta de osificación del estemo a la dosis tóxica para la madre (3500 mg/kg/día) | Doliner, 1991 |
| Conejo (Entre los 7 días y 27 de la gestación) | 350 (fetal) 175 maternel) | Reducción pasajera del peso corporal en las madres. No hubo efecto teratógeno. | Monsanto, 1980 dans US EPA, 1993 ^a |

Después de un estudio de reproducción que se llevó a cabo sobre tres generaciones, se expusieron las ratas por vía alimenticia. No pudo observarse ningún efecto vinculado a la fertilidad o a la reproducción. No obstante, se observó una dilatación creciente de los túbulos renales en los críos de la generación F_{3b} cuando las madres recibieron dosis de 30 mg/kg/día (Bio/Dynamics, 1981 en US EPA,1992a).

Sin embargo, en otro estudio con ratas expuestas durante dos generaciones a concentraciones de 0, 100, 500 y 1500 mg/kg/día, no hubo implicaciones renales

relacionadas con el tratamiento y que pudieran observarse con el examen histopatológico (Reyna, 1990, en US EPA,1992a).

Los resultados de los diferentes estudios indican que el Glifosato y el AMPA no presentarían potencial tóxico significativo para la reproducción y el desarrollo. Los principales efectos han sido generalmente observados a dosis tóxicas para las madres.

2.8 GENOTOXICIDAD

El Glifosato técnico demostró ser negativo luego de una multitud de pruebas de mutación génica (in vitro), de modificaciones cromosómicas (in vitro) y de daños al ADN (in vivo e in vitro) (Williams et al., 2000; WHO,1994).

La fórmula de Roundup^{MD} se reveló débilmente genotóxica a dosis que varían entre 0.25 y 25 mg/ml luego de una prueba basada en el intercambio de cromátidas hermanas (Vigfusson et Vyse, 1980).

3 ADITIVO Y CONTAMINANTE DE LA FORMULA ROUNDUP^{MD}

3.1 POLIOXIETILENO AMINA(POEA)

El POEA es un agente tensioactivo aniónico utilizado en la formulación de Visión^{MD} y de Roundup^{MD} en una proporción aproximada de 15%. Es un derivado de grasa animal conocido químicamente como un aminado graso polioxietileno. Los surfactantes aniónicos son frecuentemente utilizados en detergentes, jabones aniónicos y champús.

Existen pocos datos específicos de la POEA ya que las bases de datos toxicológicos nos refieren a las clases de surfactantes o de detergentes aniónicos sin hacer distinción alguna.

El POEA estaría clasificado en la lista 3 de los ingredientes inertes de la Unidad de Succión EPA (USDA 1988b). Esta lista contiene alrededor de 800 ingredientes inertes juzgados no prioritarios en términos de acción reglamentaria. Con el fin de situar mejor estos productos, he aquí una descripción de los productos clasificados en las listas 1, 2, 3 y 4.

Lista 1: Productos inertes que han demostrado potencial cancerígeno, efecto sobre el desarrollo, efectos neurotóxicos o que presentan riesgos ecológicos y que son prioritarios en materia de acción reglamentaria.

Lista 2. Productos altamente prioritarios puesto que los datos de toxicidad son subjetivos pero no concluyentes, puesto que los efectos crónicos sobre la salud son posibles, o puesto que tienen una estructura similar a los productos de la lista 1.

Lista 3. Productos juzgados no prioritarios en términos de acción reglamentaria puesto que los datos de toxicidad o la evaluación de sus estructuras químicas no presentan inquietudes en cuanto a la toxicidad o los riesgos de utilización de los productos.

Lista 4. Ingredientes inertes generalmente reconocidos como seguros.

Las DL₅₀ oral y cutánea en la rata son, respectivamente, de 1 200 y > 1 260 mg/kg para el POEA. El surfactante sería severamente irritante para la piel y corrosivo para

los ojos del conejo (Williams et al.,2000). Sin embargo una solución de POEA a 30% no habría producido irritación o sensibilización cutánea en el humano (USDA, 1988a). La toxicidad aguda del POEA parece ser mas importante que la del Glifosato técnico ($DL_{50} > 4000$ mg/kg en la rata).

En los casos de ingestión intencional de la fórmula comercial de Roundup^{MD}, los resultados clínicos sugieren que el surfactante podría ser la causa de la toxicidad de la formulación aún si en varios casos de intoxicaciones pudo detectarse la presencia de medicamentos y de alcohol (Smith et Oehme,1992). En efecto, es bien conocido que el consumo de alcohol excesivo puede provocar la supresión de los reflejos y llevar a perturbaciones respiratorias graves. Por lo tanto, es difícil saber el impacto real del surfactante sobre la toxicidad de la fórmula comercial.

No obstante, Sawada et Nagai (1987) informan acerca de dos casos clínicos para los cuales los efectos observados serían extremadamente similares a los casos de envenenamiento con Roundup^{MD}, es decir un caso con champú y el otro con un dispersante. En los dos casos fue posible observar hipervolemia, leucoflegmacia, edema pulmonar, síntomas del aparato digestivo, estupor y hemólisis. La disminución importante del coeficiente de eficacia del ventrículo izquierdo del corazón así como del sistema vascular periférico, también pudo observarse.

Es difícil evaluar la importancia de POEA en la toxicidad de la fórmula de Roundup^{MD} o de Vision^{MD}. La fórmula comercial presenta débil toxicidad aguda ($DL_{50} > 5400$ mg/kg en la rata) y cuando se presentó la hipótesis de que los efectos observados luego de la ingestión voluntaria podrían ser atribuibles a los surfactantes, no se tuvieron en cuenta aquellas variables que podrían causar confusión, tales como el consumo de alcohol o de medicamentos.

Puesto que el POEA presenta una toxicidad superior al Glifosato técnico, no podemos descartar la hipótesis de una relación entre este producto y los efectos

observados después de la ingestión de la fórmula comercial. Es probable que el POEA sea responsable de las irritaciones de la vía gastrointestinal luego de la ingestión. Los estudios animales no han demostrado, sin embargo, una diferencia significativa entre la toxicidad del producto técnico y la toxicidad de la fórmula comercial, lo que permite suponer que el humano podría ser mas sensible. La toxicidad subcrónica de POEA fue evaluada después de los estudios de uno a tres meses de duración en la rata y de 14 semanas en el perro. Los principales efectos observados fueron vinculados con las propiedades irritantes del surfactante por vía gastrointestinal (Williams et al., 2000). A dosis maternas tóxicas, el POEA no tuvo ningún efecto sobre los fetos. El surfactante no sería teratógeno ((Williams et al., 2000).

3.2 N-NITROSOGLIFOSATO

El N-nitrosoglifosato (NNG) ha sido reconocido como un microcontaminante de la materia activa técnica y las concentraciones halladas serían del orden de 0.1 a 0.4 ppm (el límite de detección sería de 0.1 a 0.2 ppm). Sin embargo, según Agricultura Canadá, la concentración real de este contaminante en el producto formulado sería inferior al umbral de detección de 0.05 ppm (Doliner, 1991).

US EPA ha establecido que el Glifosato técnico contenía 0,1 ppm o menos de NNG y por lo tanto la entidad no exigió investigación suplementaria para este contaminante de tipo nitrosamina. (USDA 1988a). La Agencia norteamericana considera además que el NNG como contaminante de Glifosato técnico no constituye un riesgo para la salud humana.

Aunque las bases de datos sobre el contaminante NNG no estén completas, Salud Canadá supone que los datos sobre la exposición aguda o a corto plazo son suficientes para afirmar que el NNG no es más tóxico que el Glifosato bajo forma de ácido (Doliner, 1991).

Además, ha sido imposible detectar trasas de NNG en las fórmulas comerciales de Vision^{MD} o de Roundup^{MD} y es poco probable que la utilización forestal de estos productos conlleve la formación de NNG en el suelo.

Según los datos disponibles, el NNG no sería teratógeno, mutágeno u oncógeno (Doliner,1991). Sin embargo, no hemos establecido los detalles de estos estudios.

Por todas las consideraciones anteriores estimamos que el NNG como contaminante del Glifosato técnico no constituye un riesgo para la salud humana.

4 TOXICIDAD EN EL HUMANO

Los resultados de varias investigaciones demuestran que la toxicidad aguda y el potencial irritante de Roundup^{MD} son débiles. Por ejemplo el estudio de Malibach (1986) demuestra que el Roundup^{MD} no sería mas irritante que un limpiador para todos los usos, un champú para bebé o un detergente para lavar la vajilla (Maibach,1986). La fórmula comercial no ha demostrado evidencia alguna de inducción de foto-irritación, de dermatitis alérgica o fotoalérgica, ni de sensibilización cutánea.

En el medio profesional pocos incidentes han sido reportados, si se tiene en cuenta la utilización importante de Roundup^{MD} en todo el mundo. Jauhiainen et al, (1991) evaluaron los efectos a corto plazo de la exposición al Glifosato en los aplicadores en el medio agrícola. No pudo observarse ningún efecto a nivel de los parámetros hematológicos, químicos, pulmonares y cardiacos. Los varios estudios que han utilizado la vigilancia biológica para evaluar la exposición profesional demuestran generalmente bajos niveles de absorción de Glifosato (Centro de Toxicología de Québec, 1988,; Jauhiainen et al., 1991; Lavy et al.,1992). Para la mayoría de los trabajadores que participaron en estos estudios, las concentraciones urinarias de Glifosato medidas fueron generalmente inferiores a los límites de detección.

Las irritaciones oculares y cutáneas han sido informadas para el producto concentrado pero la exposición del producto diluido raramente da como resultado efectos nocivos significativos. Además, los efectos irritantes son siempre transitorios (Williams et al.,2000).

Los datos disponibles sobre la ingestión voluntaria de Roundup^{MD} indican que pueden presentarse decesos u otros efectos serios, pero únicamente cuando se ingieren cantidades verdaderamente importantes.

Los datos en el humano concuerdan con los datos experimentales en los animales, los cuales demuestran una débil toxicidad del Glifosato y del Roundup^{MD}.

5 EVALUACION CUALITATIVA DE LOS RIESGOS PARA LA POBLACION COLOMBIANA

5.1 EVALUACION DE LA TOXICIDAD DEL ROUNDUP^{MD} Y DEL GLIFOSATO

La absorción oral de Glifosato y de AMPA es débil y los dos productos son rápidamente excretados bajo forma inmodificada. Además, los datos provenientes de estudios con Roundup^{MD} indican una muy débil absorción cutánea y no se pudo observar ninguna bio-acumulación en los tejidos de los animales.

Estos datos permiten un suponer un débil potencial de exposición sistémica al Roundup^{MD}. No se observó ningún efecto tóxico significativo que se desprenda de los estudios de toxicidad aguda, subcrónica o crónica. La exposición ocular directa con la formulación comercial de Roundup^{MD} puede provocar irritación transitoria mientras que los efectos son generalmente mínimos luego de una exposición al

producto utilizado a las tasas de dilución usuales. Los numerosos estudios de genotoxicidad no indican ningún potencial mutágeno de Glifosato. Además, los resultados de los numerosos estudios alimenticios crónicos indican que el Glifosato no sería cancerígeno. El Glifosato, AMPA Y POEA no tienen efectos significativos sobre la reproducción o el desarrollo y ninguno de dichos productos es teratógeno. Además, no existen datos que permitan suponer que el Roundup^{MD} podría ser un modulador endocrino.

El Roundup^{MD} hace parte de los herbicidas menos tóxicos que se encuentran en la actualidad y a pesar de su utilización profusa en el mundo se han reportado pocos casos significativos de intoxicación. Los casos de intoxicación grave son resultado de la ingestión voluntaria teniendo como propósito fundamental el suicidio. A las tasas de aplicación normalmente prescritas, los principales efectos que han sido reportados son básicamente irritaciones oculares transitorias y, en menor medida, irritaciones cutáneas.

El conjunto de los datos toxicológicos disponibles indica que el Roundup^{MD}, su materia activa (Glifosato) y su principal metabolito (AMPA) así como el surfactante que entra en la composición de la fórmula comercial (POEA) ofrecen un buen nivel de inocuidad y es poco probable que su utilización sea responsable de efectos sistémicos significativos.

5.2 RIESGOS ASOCIADOS CON LA UTILIZACIÓN DEL ROUNDUP^{MD} EN EL CONTEXTO NORTEAMERICANO (ANÁLISIS DE RIESGO)

Ciertos autores han evaluado los riesgos para la población y los trabajadores después de la aplicación de Roundup^{MD} en un medio forestal (Samuel et al.,1994) o Agrícola (Williams et al.,2000). En el primer análisis se utilizaron los peores escenarios realistas para evaluar los riesgos para las personas residentes en las

proximidades de un sitio tratado o para un cazador o un pescador, con el fin de tener en cuenta los hábitos particulares de los amerindios. Este último escenario hace referencia a una persona que se surte de productos alimenticios provenientes del sitio tratado y de agua potable contaminada por la dispersión. Para los dos escenarios, las tasas residuales mas altas que se encontraron en los diferentes medios, (agua, suelo, alimentos, aire, ambiente, vegetación) fueron retenidas con el fin de estimar las exposiciones totales de la población (cutánea + oral + respiratoria). Los niveles de riesgo fueron estimados para exposiciones agudas, subcrónicas y crónicas. Además, se trabajó también el caso de un escenario accidental. Para éste escenario los autores presumieron que una persona se encontraba bajo la rampa de dispersión de una aeronave y que estaba expuesta al Glifosato por vía cutánea y respiratoria.

En las condiciones de utilización descritas por Samuel et al., 1994, ninguno de los escenarios demostró niveles de exposición que sobrepasaran los valores de referencia seleccionados para las exposiciones agudas, subcrónicas y crónicas. Sin embargo, los autores notaron la posibilidad de irritaciones oculares y cutáneas para el escenario de exposición accidental.

Williams et al., (2000) presentaron los escenarios de exposición para los aplicadores profesionales y para el subgrupo de niños de 1 a 6 años. Un escenario de tipo accidental, que incluyó la exposición a la dispersión, el contacto con la vegetación tratada y el consumo de frutos salvajes contaminados, también fue evaluado. Los autores concluyeron que, según las condiciones de utilización actual en los Estados Unidos, las dosis de exposición estimadas serían muy inferiores a los indicadores de riesgo y ofrecerían un buen factor de seguridad para los aplicadores profesionales y los niños.

Según las conclusiones de los dos análisis de riesgos evaluados, el Roundup^{MD} no presenta un potencial de riesgo para la salud de los humanos en las condiciones de utilización conocidas en América del Norte. Los autores de los dos estudios recalcaron que los escenarios del peor de los casos reales utilizados eran muy conservadores y que era poco probable que tales niveles de exposición se logaran en condiciones reales de utilización.

5.3 RIESGO ASOCIADO CON LA UTILIZACIÓN DEL ROUNDUP^{MD} EN EL CONTEXTO DEL CONTROL DE PLANTACIONES DE COCAINA

Tal como se especificó anteriormente, nos es imposible evaluar cuantitativamente los riesgos de exposición para la población colombiana dedicada al cultivo de la cocaína y que está incluida dentro de los programas de erradicación por medio del Roundup^{MD}.

La principal inquietud que tenemos está relacionada con los fuertes niveles de aplicación utilizados para las aplicaciones aéreas. En efecto, estos serían 100 veces mas altos que los niveles normalmente recomendados en Norteamérica. Si dichos niveles pretenden compensar las pérdidas del producto ocasionadas por la desviación ocasional causada por los vuelos a gran altura, podemos creer que los residuos en el suelo, en el agua y en los huertos, sobre la vegetación, etc., no estarían en proporción con los niveles de aplicación. Sin embargo, los niveles residuales podrían ser mas importantes que los niveles normalmente hallados en condiciones normales de utilización.

Por otra parte, no conocemos la frecuencia posible de las aplicaciones. Si los tratamientos deben ser repetidos durante el año e igualmente año tras año, es imposible hacer una apreciación cualitativa cualquiera del riesgo a largo plazo a

partir de los análisis de riesgo presentados en la sección que precede. Por ejemplo, para los trabajos de control de la vegetación forestal presentados por Samuel et al.,(1994), la mayor frecuencia sería de dos aplicaciones sobre un período de 50 años.

Como el Glifosato se une rápidamente a los sedimentos, generalmente se encuentran débiles concentraciones de este producto en el agua. No obstante, si las fuentes de agua potable de la población implicada son directamente pulverizadas, las concentraciones importantes podrían medirse a las pocas horas siguientes a la pulverización. Además, como el Glifosato no es selectivo, sería necesario que los habitantes recolectaran rápidamente las legumbres después de la aplicación si quieren consumirlas, pues el efecto del producto es generalmente bastante rápido, es decir de tan solo algunos días. El hecho de recoger las legumbres en el corto plazo después de la aplicación puede limitar la absorción del Glifosato por parte de las legumbres ya que el producto es principalmente absorbido por la hojas y luego difundido a la planta entera.

Como los residuos se encuentran principalmente en la superficie de las legumbres, es posible pensar que un buen lavado y el procedimiento de cocción favorecerán una importante disminución de las concentraciones. Sin embargo las tasas residuales encontradas debieran ser superiores a los niveles de residuos máximos aceptados en numerosos países.

Se ha demostrado que es necesario ingerir cantidades apreciables de Glifosato para que se produzcan efectos sistémicos importantes. Aunque sea poco probable que tales efectos se manifiesten en caso de las poblaciones implicadas, no podemos excluir la posibilidad en virtud de las condiciones particulares de exposición. Como los habitantes de la regiones contempladas seguramente no han sido advertidas antes de una aplicación de fitocida, los riesgos de exposiciones cutánea y

respiratoria son probablemente mas importantes para estas personas que no disponen de medio alguno de protección individual. Sin embargo, como el Glifosato es débilmente absorbido por la piel y débilmente tóxico para esta vía de exposición y para la vía respiratoria, es poco probable que arroje resultados de efectos sistémicos importantes. Por el contrario, tal como lo demuestra el escenario de exposición accidental propuesto por Samuel et al., (1994) es posible hallar irritaciones oculares y cutáneas.

6 CONCLUSION

Es posible que las poblaciones implicadas puedan presentar síntomas ligeros de intoxicación aguda y principalmente efectos irritantes. Estos efectos, sin embargo, debieran ser transitorios.

Aunque el conjunto de los datos relativos a la toxicidad subcrónica de Roundup^{MD}, de su materia activa y del surfactante, demuestra una buena inocuidad del producto, no podemos excluir la posibilidad de que las dosis de exposición a largo plazo sobrepasen las dosis de referencia y esto sobre todo si la frecuencia de las aplicaciones es importante. Sin embargo, a la luz de los datos toxicológicos disponibles, parece poco probable que la población desarrolle problemas de salud crónicos significativos.

Numerosas incertidumbres nos impiden hacer un análisis mas preciso acerca de los riesgos de exposición para las poblaciones implicadas. Un estudio de caracterización de residuos generados por las aplicaciones y de la exposición de las poblaciones (vigilancia biológica), nos permitiría con seguridad extraer conclusiones firmes en este estudio pero, entretanto, no podemos eliminar la posibilidad de incidentes.

7 BIBLIOGRAFIA

Bababunmi EA, Olorunsogo OO, Bassir O. 1978. Toxicology of glyphosate in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 45(1):319-20.

Bio/Dynamics, Inc, 1981 en US EPA, 1992a.

Centre de toxicologie du Québec, 1988. Étude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate. 65 p.

Doliner LH, 1991. Emploi avant récolte du glyphosate (Roundup^{MD}), Document de travail, Agriculture Canada, Direction des pesticides, 107 p.

Jauhiainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J, 1991. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work, *Am Ind Hyg Assoc J* 52(2):61-4.

Killeen Jo, 1975. A Twenty-one day dermal toxicity study of Mon 2134 (Roundup formulation) in male rabbits, Rapport non publié de BioDynamics, Inc., Projet No 1245175, NJ, USA.

Lavy TL, Cowell JE, Steinmetz JR, Massey JH, 1992. Conifer seedling nursery workers exposure to glyphosate. *Arch Environ Contam Toxicol* 22:6-13.

Maibach HI. 1986. Irritation, sensitization, photoirritation and photosensitization assays with a glyphosate herbicide en *Contact Dermatitis* 5:152-6.

Maibach HI. 1983. Elimination of ¹⁴C-glyphosate in Rhesus monkeys following a single dose : percutaneous absorption of ¹⁴O-glyphosate in Roundup formulation in Rhesus monkeys following a single topical dose. Unpublished report. University of California, School of Medicine, San Francisco, CA.

Monsanto, 1983a. Acute inhalation study with rats, ML-SI -201; EHL No 810093.

Monsanto, 1983b. Roundup (33%) use-dilution: 28-day inhalation study in rats, ML-83-015, EHL No 8300025.

Monsanto, 1980 en US EPA, 1993a.

Reyna MS, 1990. Two generation reproduction study with glyphosate in Sprague--Dawley rats, Monsanto Agricultural Company, St. Louis, Missouri, MSL-10387, EPA. MRID 416215-01, en US EPA, 1992a.

Samuel O, Houde L, Phaneuf D, 1994. Évaluation de risques à la santé humaine attribuables à l'utilisation de phytocides en milieu forestier, Sainte-Foy, Centre de Toxicologie du Québec pour le Ministère des Ressources Naturelles du Québec, Direction de l'environnement forestier, 177 p., annexes.

Sawada Y, Nagai Y, 1987. Roundup^{MD} poisoning - its clinical observation possible involvement of surfactant, Journal of Clinical and Experiment Medicine 143(1):25-7.

Smith EA, Oehme FW, 1992. The biological activity of glyphosate to plants and animals: a literature review. Veterinary and Human Toxicology 34(6): 531-43.

Stout LD, Ruecker FA, 1990 en US EPA, 1992a.

USDA Forest Service, 1988a. Managing competing and unwanted vegetation, final environmental impact statement, Appendices D & H, Pacific Northwest Region.

USDA Forest Service, 1988b. Vegetation management in the Appalachian Mountains, draft environmental impact statement, Appendices, vol. 11, chap. 3, p. 47-51.

USDA Forest Service, 1984. Pesticide background statement: Volume 1: Herbicides, Agriculture Handbook, No 633, 72 p.

US EPA, 1993. Pesticides tolerances for glyphosate, Federal Register 58(85):26726.

US EPA, 1992. Drinking water criteria document for glyphosate, PB92-173392, Washington DC, 65 p.

Vigfusson Ny, Vyse ER, 1980. The effect of pesticides, Dexon, Captan and Roundup, on sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro, Mutagenesis Resources, 79 p. 53-7.

Wester RO, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI. 1991. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution and skin decontamination, Fundamental and Applied Toxicology 16:725-32.

WHO, 1994. Glyphosate, environmental health criteria No. 159. World Health Organization, Geneva.

Williams GM, Kroes R, Munco C, 2000. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate for humans, Regulatory Toxicology and Pharmacology (31):1 17-65.