



SECCIÓN ARTÍCULOS ORIGINALES
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 7 Vol.1 No. 8 (Pags. 16-28)

TOXICIDAD DEL GLIFOSATO EN PECES COMO INDICADORES BIOLÓGICOS, Y ANÁLISIS DE SUS EFECTOS SOBRE EL AMBIENTE Y LA SALUD HUMANA

Alvaro Burgos Arcos¹, Marco Antonio Imuez Figueroa²

Fecha de Recepción: Sep 3/07

Enviado a Evaluar: Sep 27/07

Fecha Aprobación: Nov 9/07

RESUMEN

El glifosato es un herbicida sistémico no selectivo, de amplio espectro, utilizado en la agricultura y en los programas de erradicación de cultivos ilícitos de coca (*Erythroxylon coca*) y amapola (*Papaver rhoeas*), sobre el cual existe gran controversia científica. Teniendo en cuenta lo anterior, se desarrolló el presente trabajo, con el fin de evaluar el efecto de este herbicida sobre el desarrollo y daños histopatológicos en peces, tomando la especie *Cyprinus carpio* como indicador biológico y realizar una discusión analítica de los efectos colaterales en el medio ambiente y la salud humana. Para ello se utilizaron 120 peces, distribuidos en cuatro tratamientos, correspondientes a un testigo y tres dosis (50, 100 y 150 ppm) de un producto comercial que contiene glifosato y un surfactante. Cada tratamiento fue conformado por tres repeticiones y cada unidad experimental constaba de 10 animales en un acuario de 0,112 m³. Se realizó análisis de varianza y prueba de Tukey para las variables incremento de peso y conversión alimenticia; la mortalidad fue evaluada mediante comparación de proporciones. Los resultados indicaron la existencia de diferencias estadísticas entre tratamientos para la variable conversión alimenticia, la cual fue mayor a medida que la dosis aumentó. La mortalidad fue total cuando se adicionó la dosis completa del herbicida, causada por intoxicación aguda. En pruebas histopatológicas se evidenció daño leve en tejido muscular, intermedio en tejido renal e incremento en el daño hepático a medida que aumenta la dosis del tóxico. Según los resultados de este trabajo y las características del veneno en estudio, se puede plantear la hipótesis según la cual, si alguna persona consume agua, alimentos procedentes de la fauna acuática o plantas que hayan sido alcanzadas por estos productos, también podría ser afectada, teoría que aún no ha sido dilucidada suficientemente y que debe ser motivo de profundas investigaciones, ya que muchos informes continúan respaldando la inocuidad del producto.

Palabras Clave: Herbicida, glifosato, surfactante, especies ícticas, linfoma.

¹ Zootecnista, Esp., MSc. en Biología Molecular e Ingeniería Genética. Profesor Asistente Facultad de Ciencias Pecuarias, Universidad de Nariño. e-mail abejar@udenar.edu.co

² Zootecnista, Esp. Computación para la Docencia. Profesor Asistente Facultad de Ciencias Pecuarias, Universidad de Nariño. e-mail aim@yahoo.com

ABSTRACT

Glifosato is a not systemic selective herbicide, of wide spectrum, used in the agriculture and in the programs of eradication of illicit cultivations of coca (*Erythroxylon coca*) and poppy (*Papaver rhoeas*), on which great scientific controversy exists. Keeping in mind the above-mentioned, the present work was developed with the purpose of evaluating the effect of this herbicide on the development and histopathologic damages in fish, taking the species *Cyprinus carpio* like biological indicator and to carry out an analytic discussion of the colateral effects in the environment and the human health. For they were used it 120 fish, distributed in four treatments, corresponding to a witness and three dose (50, 100 and 150 ppm) of a commercial product that contains glifosato and a surfactant. Each treatment had three repetitions and each experimental unit consisted of 10 animals in an aquarium of 0,112 m³. It was carried out variance analysis and test of Tukey for the Increment of weight and Nutritious conversion variables; the Mortality was evaluated by means of comparison of proportions. The results indicated the existence of statistical difference between treatments for the variable feed conversion, which was bigger as the dose increased. The mortality was total when the complete dose of the herbicide was added, caused by sharp intoxication. On histopathological evidence showed slight damage in muscle tissue, intermediate in the tissue kidney and liver damage increases with increasing doses of toxic. According to the results of this work and the characteristics of the poison in study, it can think about the hypothesis according to the one which, if some person consumes water, foods coming from the aquatic fauna or plants that have been reached by these products, they could also be affected, that theory has not yet been sufficiently clarified, and that should be a source of deep research, since many reports continue supporting the innocuous of the product.

Key words: Herbicide, glifosato, surfactant, fish species, linfoma.

INTRODUCCIÓN

Colombia atraviesa por una situación crítica, donde el desempleo y la violencia se han agudizado, llevando a sus habitantes a la búsqueda de otros medios de subsistencia mediante el cultivo de productos ilícitos como coca (*Erythroxylon coca*), marihuana (*Canavis sativa*) y amapola (*Papaver rhoeas* L).

Como una medida de control para estos cultivos, el gobierno colombiano, apoyado por estados norteamericanos y europeos, ha tomado la decisión de erradicarlos mediante la

fumigación aérea utilizando el herbicida cuyo producto activo es el glifosato (sal isopropilamina de N-(fosfonometil glicina). Esta medida ha puesto en contradicción a distintos sectores colombianos y especialmente a todos los países vecinos, los que reprochan esta medida asegurando que el producto utilizado en las fumigaciones no solamente afecta los cultivos ilícitos sino que también afecta a la vegetación circundante, animales y especialmente la salud humana.

Al realizar las fumigaciones aéreas, el glifosato cae directamente a los cultivos a erradicar pero también cubre zonas a las cuales es arrastrado por vientos y corrientes hídricas, donde puede afectar nichos ecológicos de especies ícticas, que posteriormente son consumidas por la población rural y urbana.

El presente trabajo se realizó con el fin de poder identificar el efecto del glifosato en la fauna acuática, tomando como indicador biológico al pez carpa (*Cyprinus carpio*). Los peces, en este caso la carpa, viven en un medio con el que interaccionan en forma constante, se alimentan, crecen y allí se reproducen. Toda su estructura y fisiología ha evolucionado para el desarrollo en ese hábitat; están incluidos en un bucle trófico que los hace imprescindibles para el desarrollo armónico del ecosistema.

Los bioindicadores de contaminación permiten medir la presencia y magnitud de estrés posvariaciones en el medio acuático, definición que puede ampliarse a organismos que sufren cambios ambientales. Para ello se pueden utilizar organismos acuáticos como algas, macroinvertebrados y peces, adoptando como estrategia un test de toxicidad en bioensayo.

En este sentido, es posible utilizar cualquier especie íctica como bioindicador de contaminación. El hecho de usar la especie en mención se debe a que ésta tiene su hábitat en pisos térmicos similares a los lugares donde se fumigan los cultivos ilícitos, además, por experiencia de los autores, la carpa se adapta bien a condiciones de manejo en acuario y es sensible a los cambios en la calidad del agua, características que aseguran su idoneidad para este fin.

Además, se pretende describir los efectos patológicos y productivos del glifosato sobre los peces, alrededor de lo cual se centra la discusión, con las posibles repercusiones de este veneno sobre el ecosistema y la salud humana, a partir de

información secundaria recopilada por los autores, temáticas sobre las que se han suscitado fuertes controversias en los últimos años, apoyadas por amplias investigaciones científicas, que demuestran la afectación de tejidos y órganos en las personas expuestas al glifosato y sus aditivos surfactantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

El experimento se llevó a cabo en el Bioterio de la Facultad de Ciencias Pecuarias de la Universidad de Nariño, Colombia, y los estudios histopatológicos se efectuaron en el Laboratorio de Acuicultura de esta Institución.

Se utilizaron 12 acuarios de vidrio, con capacidad para 0,112 m³, con sus respectivas instalaciones para agua, aire, filtración y termostato.

Se utilizaron 120 peces de la especie *Cyprinus carpio*, con peso aproximado de 25 grs cada uno y edad de 30 días, distribuidos a razón de 10 animales por acuario, los cuales se sometieron a los tratamientos durante un período experimental de 20 días.

Los tratamientos fueron los siguientes:

Tratamiento T1:	Testigo, sin glifosato
Tratamiento T2:	150 ppm de glifosato
Tratamiento T3:	100 ppm de glifosato
Tratamiento T4:	50 ppm de glifosato

Estos tratamientos fueron evaluados mediante un diseño experimental completamente al azar, cada uno de los cuales tuvo tres repeticiones, para un total de 12 unidades experimentales, constituidas por un acuario y 10 animales. Se aplicó análisis de varianza y prueba de Tukey para las variables ganancia de peso y conversión alimenticia; en el caso de la mortalidad, ésta fue analizada mediante comparación de proporciones.

Para los diferentes tratamientos se utilizó un producto comercial a base de glifosato (sal isopro-

pilamina de glifosato) cuyo ingrediente activo tiene como nombre químico (N-fosfometil glicina), a una concentración de 41%, con base en el cual se calculó cada una de las dosis.

Esta dosis fue establecida teniendo en cuenta que en preensayos realizados en este mismo laboratorio, se encontró una dosis letal con proporciones de 200 ppm de glifosato, por lo cual se consideró conveniente evaluar dosis inferiores.

Al finalizar el experimento, se realizaron las disecciones y la toma de muestras de tejidos de hígado, riñones y músculo, para cada uno de los tratamientos, con el fin de realizar los estudios histopatológicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mortalidad

Al adicionar la totalidad de la dosis a los tratamientos T2 (50 ppm), T3 (100 ppm) y T4 (150 ppm) se presentó la muerte de la totalidad de los animales, ocasionada por intoxicación aguda. Esto puede dar la idea del efecto causado por este herbicida en ambientes acuáticos, a dosis inferiores a las utilizadas en programas de erradicación de cultivos ilícitos, hechos que pueden afectar las condiciones socioeconómicas de los habitantes de esas regiones, además de los problemas potenciales de salubridad.

La anterior situación conllevó a la reposición de los animales para reiniciar el trabajo, esta vez aplicando la misma dosis de glifosato distribuida proporcionalmente durante los 20 días del ensayo. De esta manera no se presentó mortalidad en ninguno de los tratamientos, llevando a concluir que los peces presentan cierta tolerancia a los principios activos de este herbicida, en las dosis utilizadas en el ensayo, y posiblemente se causó una intoxicación crónica.

Peso y conversión alimenticia

En la Tabla 1 se presentan los valores de estadística descriptiva de las variables correspondientes a peso y conversión alimenticia.

Al realizar el análisis de varianza, se observó que no existían diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos para la variable peso inicial, lo cual lleva a concluir que hubo homogeneidad de los animales distribuidos en cada uno de los tratamientos. Igual comportamiento tuvo el peso final (Tabla 1).

El análisis de varianza para el incremento de peso demostró que existen diferencias estadísticas significativas entre los diferentes tratamientos, al igual que para la conversión alimenticia.

Como menciona Nivia,⁽¹⁾ se han observado efectos subletales sobre peces en concentraciones equivalentes a la mitad y a la tercera parte de la CL50, causando nado errático, dificultad para respirar, alteración de la capacidad de alimentación, migración, reproducción y pérdida de la capacidad de defensa. Estas afirmaciones pueden justificar la disminución en el incremento de peso en los tratamientos T2, T3 y T4, pues, si bien los niveles de oxígeno disuelto y la temperatura se mantuvieron estables, la intoxicación causada por el glifosato pudo disminuir el consumo de alimento por la falta de capacidad en su ubicación, detección y aprehensión del mismo. Esta situación es más evidente en el T4, donde el grado de intoxicación puede considerarse mayor.

Además es importante tener en cuenta que la mayoría de productos que contienen glifosato están hechos o se usan con un surfactante para ayudar al glifosato a penetrar los tejidos de la planta, el cual le confiere características toxicológicas a la formulación comercial diferentes a las del glifosato solo. En el caso del Roundup®, la formulación herbicida más utilizada, se sabe que contiene el surfactante polioxietileno amina (POEA)

Tabla 1. Información de las diferentes variables estudiadas

Estadístico Promedio	Tratamiento	Peso inicial	Peso final	Incremento de peso	Conversión alimenticia
	1	26,58 ns	31,33 ns	4,75*	2,12*
Varianza		0,15	0,77	0,25	0,05
Desviación		0,38	0,88	0,50	0,22
Promedio	2	25,42 ns	30,50 ns	5,08*	1,97*
Varianza		4,33	4,56	0,15	0,02
Desviación		2,08	2,14	0,38	0,15
Promedio	3	25,92 ns	28,58 ns	2,67*	3,80*
Varianza		3,40	2,15	0,15	0,33
Desviación		1,84	1,46	0,38	0,57
Promedio	4	24,83 ns	27,08 ns	2,25*	4,44*
Varianza		0,02	0,02	0,09	0,08
Desviación		0,14	0,14	0,03	0,28

ns = no hay diferencias estadísticas significativas.

El problema puede considerarse mayor en cultivos en estanques donde la degradación de glifosato impregnado en el fondo es más lenta y su eliminación puede durar entre 12 y 60 días, aún más si se tiene en cuenta que las dosis utilizadas en Colombia tanto para cultivos perennes como anuales, van de 12 a 36 veces mayores que las recomendadas. (2)

Análisis histopatológico

Los resultados en esa investigación, mediante la observación histológica de muestras musculares, indicaron evidencias de daños leves en los tejidos, puesto que en dichos cortes las fibras musculares mostraron alguna migración leucocitaria tipo macrófago con baja acumulación de elementos en el intersticio que alteró la condición normal del mismo, con signos de desplazamiento y edematización.

En el tejido renal de tipo pronefro se observó cada uno de los componentes del riñón en buen estado, las arteriolas mostraron contenido de glóbulos rojos nucleados, en algunas secciones del estroma renal pudo notarse componentes celulares de tipo leucocitario (macrófago), lo

cual puede sugerir la presencia de elementos o metabolitos tóxicos que funcionan como antígenos, justificando su presencia en un número apreciable. Hubo áreas de tejidos fibrosos con infiltraciones de glóbulos en la porción posterior del riñón, siendo un daño de tipo intermedio.

Por otro lado, también se evidenció infiltración eritrocitaria en el hígado, con presencia de tejido con áreas necróticas reemplazando al tejido hepático normal, sobre todo hacia la periferia del corte; estas evidencias histopatológicas fueron más marcadas a medida que la concentración de glifosato aumentó.

Discusión sobre los efectos del glifosato

Según el fabricante, este herbicida no representa peligro para los humanos y lo cataloga como ambientalmente seguro, lo cual ha inducido a su utilización masiva en el mundo entero, incrementando su uso en más del 100%. (3) Sin embargo Dinham (4) afirma que algunas investigaciones científicas sobre herbicidas que contienen glifosato refutan las indicaciones del laboratorio productor del veneno y plantean una situación muy diferente acerca del efecto sobre el medio ambiente.

Tal como manifiesta la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁽⁵⁾, la aspersión aérea de cultivos ilícitos utilizando Roundup® Ultra dificulta su aplicación en algunas áreas, situación que le posibilita actuar en cultivos lícitos, fauna y flora silvestres y cuerpos de agua, por acción del viento, de acuerdo con las condiciones meteorológicas, la altura de aspersión y dispersión de la solución.

Este artículo pretende presentar una síntesis crítica de las investigaciones más importantes y recientes, incluidas las realizadas por los autores, sobre el uso y efectos biológicos del glifosato, en forma pura y en mezclas comerciales, sobre el cual se han suscitado fuertes controversias en los últimos años.

En Colombia, según laboratorios Monsanto⁽⁶⁾ en la etiqueta del producto de nombre comercial Roundup®, menciona la siguiente composición: 41% Sal isopropilamina de N-(Fosfonometil) Glicina (Sal isopropilamina de glifosato), 3,6% equivalente de glifosato ácido, 15% amina grasa etoxilada como surfactante y 40,4% de agua, el cual se ha venido utilizando en las prácticas de erradicación de cultivos de coca y amapola, por aspersión aérea, con la presentación comercial denominada Roundup® Ultra, que difiere un poco en la concentración de sus componentes, con un contenido de 41,5% de glifosato y 16% de POEA.

“Los plaguicidas antes de salir al mercado, pasan por el proceso de formulación, durante el cual los ingredientes activos son mezclados con otras sustancias como solventes, coadyuvantes y otras, denominadas como ‘ingredientes inertes’, sobre las cuales no se da información en las etiquetas y que, en muchos casos, son sustancias activas biológica, química o toxicológicamente, que pueden conferir a las formulaciones comerciales características diferentes a las encontradas en cualquiera de los componentes por separado. Esto significa que cuando no se revisan y reconocen las pruebas toxicológicas con los plaguicidas comerciales, como se usan realmente, es imposible evaluar con seguridad sus riesgos sobre el ambiente y la

salud de las personas. La mayoría de productos que contienen glifosato están hechos o se usan con un surfactante para ayudar al glifosato a penetrar los tejidos de la planta, el cual le confiere características toxicológicas a la formulación comercial diferentes a las del glifosato solo. En el caso del Roundup®, la formulación herbicida más utilizada, se sabe que contiene el surfactante polioxietileno amina (POEA), ácidos orgánicos de glifosato relacionados, isopropilamina y agua.”⁽⁷⁾

Surfactantes: son compuestos que se adicionan a la formulación de un herbicida para mejorar la solución, de manera que permita una efectividad biológica en su aplicación, a través de interacciones químicas o físicas con el herbicida y el organismo vegetal^(8, 9), que le proporciona propiedades hidro-fóbicas e hidrofílicas y de esa manera pueden ser absorbidos al mismo tiempo⁽¹⁰⁾.

La volatilización, la degradación abiótica, la absorción a partículas, la degradación microbiana o la acumulación en organismos pueden ser mecanismos del medio ambiente para remover los surfactantes. Aclarando que la volatilización no es un mecanismo eficiente, dada la alta solubilidad en el agua, es importante recalcar que estas sustancias son fácilmente absorbidas al sedimento de los sistemas acuáticos⁽¹¹⁾.

Los surfactantes de mayor uso y los que presentan mayor potencial de bioacumulación, con evidencia de acción como disruptores endocrinos, son los denominados alquilfenoles etoxilados. En términos ambientales los surfactantes poseen propiedades que determinan su destino y comportamiento en el ambiente acuático, con diferencias entre lo predicho para químicos no activos de superficie.

⁽¹²⁾

El surfactante denominado POEA está compuesto de unidades etoxi ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) y un grupo funcional amina⁽¹³⁾. Aunque el productor lo describe como ingrediente inerte, es más tóxico que el glifosato y le confiere al Roundup® características toxicológicas

diferentes ^(14, 15).

Contaminación de ecosistemas acuáticos: El glifosato es altamente soluble en agua, con una solubilidad de 12 gramos/litro a 25°C. De acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) ⁽¹⁶⁾, el glifosato puede entrar a ecosistemas acuáticos por aspersión accidental, por derivas o por escorrentía superficial. Debido a su estado iónico en el agua, no se espera que se volatilice de aguas ni de suelos. Se considera que desaparece rápidamente del agua como resultado de absorción a partículas en suspensión como materia orgánica y mineral, a sedimentos y probablemente por descomposición microbiana.

Su persistencia en aguas es más corta que en suelos. En Canadá se ha encontrado que persiste de 12 a 60 días en aguas de estanques pero persiste más tiempo en los sedimentos del fondo. La vida media en sedimentos fue de 120 días en un estudio en Missouri, Estados Unidos. La persistencia fue mayor de un año en sedimentos en Michigan y en Oregon ⁽¹⁷⁾.

Bigwood ⁽¹⁸⁾ hace énfasis en que la persistencia del glifosato en agua es menor que su persistencia en suelos, puesto que fue detectado en suelos de 12 a 60 días después de su aplicación. Pero formulaciones como Roundup®, que además de glifosato contienen un surfactante, son más peligrosos en sistemas acuáticos que el glifosato mismo, y su persistencia aún no está bien estudiada. Los efec-

tos de Roundup® (glifosato más surfactante) en biotas acuáticas son tan serios que la misma Monsanto, compañía que produce el herbicida, prohíbe el uso cerca de cuerpos de agua.

En Colombia se han registrado incidentes en proyectos de piscicultura en lagos y estanques, que fueron seriamente afectados por las fumigaciones con fórmulas de glifosato. Uno de los problemas más serios de las formulaciones de glifosato utilizadas en Colombia es que algunos de los ingredientes son por sí mismos más tóxicos para la vida acuática que el mismo glifosato. Además, en la combinación que se utiliza en las fumigaciones, la suma de éstos tiene un efecto aditivo de toxicidad. Las toxicidades agudas en términos de la CL50 oscilan entre 3,2 a 52 ppm, lo cual significa toxicidad moderada. Pero el Roundup es 30 veces más tóxico en peces que el glifosato solo, o sea que es desde extremada a altamente tóxico (Tabla 2) para estos organismos acuáticos ⁽¹⁹⁾.

Teniendo en cuenta que las diferentes especies ícticas se distribuyen en aguas frías, medias y cálidas, éstas tienen distintos grados de vulnerabilidad al glifosato (y por supuesto, a los otros aditivos), por cuanto la cantidad de minerales disueltos en el agua y la temperatura del medio juegan un rol importante en la regulación de su toxicidad, ya que éstas afectan de manera directa su solubilidad.

Tabla 2. Categorías ecotoxicológicas ⁽¹⁾

Categoría toxicológica	Mamíferos (Aguda oral) mg/kg	Aves (Aguda oral) mg/kg	Aves (En la dieta) ppm	Organismos Acuáticos ppm
Muy altamente tóxico	< 10	< 10	< 50	<0.1
Altamente tóxico	10-50	10-50	50-500	0.1-1
Moderadamente tóxico	51-500	51-500	501-1000	>1-10
Levemente tóxico	501-2000	501-2000	1000-5000	>10-100
Prácticamente no tóxico	> 2000	> 2000	> 5000	>100

Por otra parte, es importante recalcar, que los peces son los primeros y más eficientes bioindicadores de contaminación acuática, por su alta sensibilidad a productos tóxicos y su importancia radica en que tales organismos son la base alimentaria de amplias poblaciones humanas en todas las regiones del país.

De la misma manera, hay otros factores que influyen en la toxicidad del glifosato y de productos que lo contienen, como la especie, la calidad de agua (el glifosato en aguas blandas puede ser 20 veces más tóxico que en aguas duras); la edad también influye, por ejemplo el Roundup® puede ser cuatro veces más tóxico a juveniles de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) que para adultos.

Hallazgos encontrados por Imuez, et al.⁽²⁰⁾, coinciden con los reportados por Eslava, et al.⁽²¹⁾ quienes manifiestan haber evidenciado diferencias morfológicas entre los peces sanos y los expuestos al Roundup®, notándose que las alteraciones morfológicas del hígado aumentan en severidad en relación con el incremento en la concentración de estas sustancias. Además, los cambios lipídicos incrementaron en severidad con el aumento en la concentración del herbicida solo y en mezcla con Cosmoflux® 411F como surfactante.

Adicionalmente, en los experimentos de exposición al glifosato y a la mezcla con el surfactante, observaron la aparición de material eosinofílico reticular en el citoplasma de los hepatocitos, el cual fue más abundante a concentraciones superiores, conllevando a la presentación de gotas hialinas citoplasmáticas.

Es interesante comentar que las gotas hialinas han sido descritas por Jiraungkoorskul et al.⁽²²⁾, en tilapia del nilo (*Oreochromis niloticus*) expuesta a 15 mg/L de Roundup®, y por Szarek et al.⁽²³⁾ en carpas (*Cyprinus carpio*) expuestas a 205 y 410 mg/L de Roundup®. Al describir la estructura, las gotas hialinas poseen una matriz granular limitada por retículo endoplásmico rugoso, o bien, pueden estar constituidas de lisosomas secundarios. Sobre

los efectos del glifosato y sus mezclas en peces nativos Papadimitriou et al.⁽²⁴⁾, así como Schlicht⁽²⁵⁾ han demostrado que las gotas hialinas eosinofílicas presentes en hepatocitos consisten esencialmente de albúmina sérica y que el desarrollo de estas inclusiones citoplasmáticas se puede deber a la suficiente disponibilidad de albúmina sérica y a alteraciones en la permeabilidad producida por un incremento en la presión de la circulación portal.

Las fallas en el proceso de transcripción y, por ende en la síntesis de proteínas, podrían estar relacionadas con los cambios lipídicos de mayor severidad hallados en los peces expuestos al Roundup® y a la mezcla, debido a alteraciones en la síntesis de lipoproteínas necesarias para la liberación y transporte de los lípidos desde los hepatocitos.⁽²⁶⁾ Sin embargo, los cambios lipídicos pueden constituir una estrategia de los peces que permite concentrar xenobióticos lipofílicos con el fin de reducir su disponibilidad^(27, 28) como respuesta al POEA y algunos componentes del Cosmoflux® 411F cuya lipofilidad está determinada por la longitud de la cadena alquil.⁽²⁹⁾ Estos cambios metabólicos pueden inducir los procesos degenerativos hallados en los hepatocitos, sin descartar que a ello esté contribuyendo también el proceso de hipoxia generado por las alteraciones branquiales.

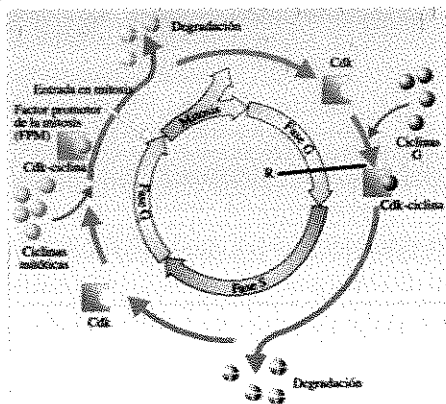
Así mismo, Eslava, et al.⁽³⁰⁾ agregan que, aunque las respuestas morfológicas del hígado en los peces expuestos al Roundup® fueron similares a los descritos en los peces expuestos a la mezcla, en estos últimos se presentó mayor severidad en las concentraciones inferiores de Roundup®. La presencia del surfactante Cosmoflux® 411F, junto con el glifosato, promueve una mayor permeabilidad de la membrana celular de los hepatocitos por la formación de canales de conducción catiónica, tal como indican Stagg y Shuttleworth⁽³¹⁾ y la desnaturalización proteica, lo que facilita la pérdida de electrolitos intracelulares y la entrada del glifosato, el cual efectúa su acción citotóxica⁽³²⁾ y las alteraciones en los procesos de transcripción⁽³³⁾. Esto

último explica el desarrollo de gotas hialinas citoplasmáticas en los hepatocitos a concentraciones más bajas en peces expuestos a la mezcla, comparado con los expuestos a glifosato solo.

Estudios sobre el efecto del glifosato en animales y en humanos

Diversos estudios han llegado a la conclusión de que el glifosato afecta la transición de la fase G2 a la fase M del ciclo celular, debido al fallo que se produce en la activación del complejo CDK1/ciclina B (Figura 1), tal como se ha podido detectar en experimentos realizados con embriones de erizos de mar en fase temprana de desarrollo.^(34, 35) Adicionalmente, como ya se mencionó, para que el glifosato actúe se requiere la presencia conjunta de compuestos surfactantes.

Figura 1. Ciclo celular normal y puntos de



Tomado Curtis y Sue Barnes ⁽³⁶⁾

El glifosato, utilizado como producto comercial, en mezcla con agentes surfactantes, a una concentración de 0,01 a 0,12 mM, en una microgota asperjada, es suficiente para ocasionar una disregulación en la transición del ciclo celular. La concentración referida en el ensayo es inferior a la concentración recomendada para aspersión de 40 mM, siendo incluso más baja que la concentración

de glifosato en la aspersión de cultivos de coca y amapola realizada en Colombia que es de 234 mM ⁽³⁷⁾

Conjuntamente con el retraso en la progresión del ciclo celular, Marc, et. al. ⁽³⁸⁾ han descrito que los herbicidas a base de glifosato inhiben la síntesis del ADN durante la fase S. De este modo, el fallo en la progresión de la fase G2 a la fase M, no sólo puede ser ocasionada por la no activación del complejo CDK1/ciclina B, sino también por falencias o ausencia en la replicación del ADN, sin descartar alteraciones en otras vías que afecten de forma indirecta la progresión del ciclo celular.

La importancia de estos estudios, para la salud de animales y humanos, radica en el desarrollo de neoplasias, las cuales están asociadas con defectos en el control del ciclo celular. Fallos en los puntos de control del ciclo celular permiten que las células se dividan aún cuando ocurran errores en la replicación del ADN o cuando los cromosomas son incorrectamente segregados, generando cambios en el material genético que persisten en la progenie celular.

Kaczewer ⁽³⁹⁾ en estudios a mediano y largo plazo en ratas y ratones, utilizando glifosato en dosis altas (900-1.200 mg/kg/día) y bajas (400 mg/kg/día), observó lesiones microscópicas de las glándulas salivales, aumento de enzimas hepáticas, disminución del incremento de peso normal, diarrea y aumento de niveles sanguíneos de potasio y fósforo, así como mayor incidencia de cataratas, degeneración del cristalino, hepatomegalia, inflamación de la membrana mucosa estomacal, excesivo crecimiento y posterior muerte de células hepáticas, inflamación renal crónica, excesivo crecimiento de células renales y excesiva división celular en la vejiga urinaria.

En sucesivos estudios realizados desde 1979 se encontró: Incremento en tumores testiculares intersticiales en ratas machos a la dosis más alta

probada (30 mg/kg/día), incremento en la frecuencia de cáncer de tiroides en hembras; incrementos relacionados con la dosis en la frecuencia de tumor renal raro; incremento en el número de tumores de páncreas e hígado en ratas machos, aunque la EPA no relaciona ninguno de estos tumores con el glifosato: considera que las estadísticas no son significativas, que no es posible definir los tumores tiroideos como cáncer, que no hay tendencia que lo relacione con la dosis o que no hay progresión a la malignidad.

Las dudas sobre el potencial carcinogénico del glifosato persisten, porque este ingrediente contiene el contaminante N-nitroso glifosato (NNG) a 0,1 ppm o menos, o este compuesto puede formarse en el ambiente al combinarse con nitrato (presente en saliva humana o fertilizantes), y se sabe que la mayoría de compuestos N-nitroso son cancerígenos. Adicionalmente, en el caso del Roundup, el surfactante POEA está contaminado con 1-4 dioxano, el cual ha causado cáncer en animales y daño hepático y renal en humanos. El formaldehído, otro carcinógeno conocido, es también producido durante la descomposición del glifosato ⁽⁴⁰⁾.

Ninguno de los estudios sobre mutagénesis requeridos para el registro del glifosato ha mostrado acción mutagénica. Pero los resultados son diferentes cuando los estudios se realizan con fórmulas comerciales a base de glifosato: en estudios de laboratorio con varios organismos, se encontró que el Roundup y el Pondmaster (otra formulación) incrementaron la frecuencia de mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en la mosca de la fruta; el Roundup en dosis altas mostró un incremento en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos y fue débilmente mutagénico en Salmonella. También se reportó daño al ADN en pruebas de laboratorio con tejidos de ratón ⁽⁴¹⁾.

La controversia

Los reportes científicos sobre la inocuidad del glifosato y sus mezclas comerciales han sido

conducidos por o para sus fabricantes; ésto ha inducido a que la EPA lo haya clasificado inicialmente como clase "D", es decir como no carcinógeno en humanos. Posteriormente lo ubicó en la clase "C" (Posible carcinógeno humano). Actualmente se encuentra clasificado en el Grupo "E", que corresponde a la existencia de evidencia de no carcinogénesis en humanos, ante la falta de evidencias. Esto pone de manifiesto la deficiente claridad al respecto y la necesidad de continuar con las investigaciones.

Los estudios recientes, que se han expuesto previamente, algunos de ellos realizados por eminentes oncólogos, la mayoría de los cuales han sido publicados en el Journal of American Cancer Society, revelan una inminente relación entre glifosato y linfoma no Hodgkin (LNH), aseguran que la exposición a este herbicida incrementa los riesgos de contraer LNH, situación agravada por el incremento en su uso a nivel mundial, puesto que se ha observado que la incidencia de este cáncer se ha incrementado en los países y regiones donde el producto es aplicado en forma masiva.

Según Cox ⁽⁴²⁾, los estudios de toxicología han demostrado que el glifosato es menos nocivo que la sal, la aspirina, la cafeína, la nicotina y hasta la vitamina A. La EPA ha declarado que el glifosato no es cancerígeno y no presenta mucho riesgo de causar defectos genéticos en los seres humanos. De acuerdo con estos autores, el glifosato es levemente nocivo para las aves silvestres y prácticamente inofensivo para los peces; la cantidad mínima de sustancia que los peces, las aves y los mamíferos retienen es rápidamente eliminada. Sin embargo, hallazgos de Marc, et. al. ⁽⁴³⁾ en estudios retrospectivos de 57.311 fumigadores de pesticidas, también reportados por De Roos et al. ⁽⁴⁴⁾ permiten dilucidar una asociación entre la exposición al glifosato y el desarrollo de mieloma múltiple.

Por otro lado, un informe reportado por Kaczewer ⁽⁴⁵⁾ revela que el alerta sanitario reciente, respecto de la presencia de acrilamida

tóxica en alimentos cocidos, está relacionado causalmente con el glifosato, el herbicida que es tolerado por los cultivos transgénicos más difundidos, tales como la soja Round-Up Ready.

La acrilamida es la unidad básica para la construcción del polímero poliacrilamida, un material muy conocido en los laboratorios de biología molecular por su uso como gel matricial para descomponer fragmentos de ADN en el análisis de secuencias y la identificación de proteínas, procesos que se realizan bajo la influencia de campos eléctricos. El hallazgo de Kaczewer⁽⁴⁶⁾ tuvo repercusión en vista de que la acrilamida es un potente tóxico neural en humanos y también afecta la función reproductiva masculina y causa malformaciones congénitas y cáncer en animales.

Extrañamente, los boletines informativos de la Organización Mundial de la Salud no mencionan el hecho de que la poliacrilamida es un reconocido aditivo de productos herbicidas comerciales (soluciones al 25-30%), agregado como surfactante. Todo conduce a demostrar que el calor y la luz ocasionan la liberación de acrilamida a partir de la poliacrilamida y el glifosato influye en la solubilidad de la poliacrilamida, razón por la cual estas mezclas son de sumo cuidado.

La cocción de vegetales expuestos al glifosato mas poliacrilamida, por aspersión, resultaría en una liberación de acrilamida. La situación y la controversia se vuelve aún más interesante por el hecho de que en los EE.UU. los aditivos tipo poliacrilamida se consideran "secreto comercial" y la información sobre la composición de las fórmulas herbicidas no están al alcance del público

(47)

Finalmente, es importante recalcar los resultados obtenidos por los autores de este artículo, aplicando glifosato en peces carpa, donde se evidencia claramente el poder tóxico de este veneno, ya que causó intoxicación aguda y muerte de los animales, además de daños en los diferentes tejidos estudiados histológicamente, a dosis inferiores a las utilizadas por los programas de erradicación de cultivos ilícitos, y en las prácticas

culturales de eliminación de malezas.

Los estudios expuestos anteriormente llevan a concluir que si alguna persona consume agua, alimentos procedentes de la fauna acuática o plantas que hayan sido alcanzadas por estos productos, también podrían ser afectados, siendo ésta una hipótesis que aún no ha sido dilucidada suficientemente y que debe ser motivo de profundas investigaciones.

CONCLUSIONES

- El glifosato de la fórmula comercial utilizada, produjo muerte de los animales, por intoxicación aguda, en las dosis de 50, 100 y 150 ppm.
- El herbicida comercial, con base en glifosato, utilizado en el presente ensayo, retardó el crecimiento y el metabolismo de los alevinos de carpa común.
- Al adicionar glifosato, en las dosis previstas en los tratamientos, distribuidas a lo largo del experimento, ocasionó daños en los tejidos muscular, hepático y renal.

RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones tendientes a detectar el grado de estabilidad y tiempo de degradación del glifosato en el agua, utilizando productos comerciales adicionados con surfactante.
- Efectuar investigaciones que permitan determinar el grado residual de este producto y los surfactantes comerciales, en el músculo de los peces y otros animales.
- Desarrollar ensayos que permitan establecer claramente las dosis letales en diferentes especies ícticas nativas de aguas frías y cálidas.
- Realizar estudios cromosómicos que permitan establecer posibles daños a este nivel.

REFERENCIAS

1. Nivia, E. Las fumigaciones aéreas sobre cultivos ilícitos sí son peligrosas: Algunas aproximaciones. Conferencia sobre Las Guerras en Colombia: Drogas, Armas y Petróleo. 2001
2. Ibid
3. Cox, C. Glyphosate. Part 2: Human exposure and ecological effects. *Journal of Pesticides Reform*. Eugene, OR., USA: Northwest Coalition for Alternatives to Pesticides. Vol. 15, Num. 4, Winter, 1995:13.
4. Dinham, B. Resistence to glyphosate. *Pesticidas News* 41. London, 1998.
5. World Health Organization (WHO). *Glyphosate: Environmental Health Criteria*. No.159, 1994. Geneva: WHO.
6. Monsanto Europe S.A. Roundup® Ultra. Produkt-Sicherheitsdatenblatt Kommerzielles Produkt, 2005
7. Nivia, E. Las fumigaciones aéreas sobre cultivos ilícitos sí son peligrosas: Algunas aproximaciones. Conferencia sobre las Guerras en Colombia: Drogas, Armas y Petróleo, 2001.
8. Witt, J. *Agricultural spray adjuvants*. New York: Oregon State University, Extension Chemist and Toxicologist, 1998.
9. Ducar, J.; Tredaway, G. and MacDonald, G. *Adjuvants*. Series of Agronomy Department. Florida: University of Florida, 2003: 5
10. Madsen, T.; Buchardt, H.; Nylén, D.; Rathmann, A.; Petersen, G. and Simonsen, F. *Environmental and health assessment of substances in household detergents and cosmetic detergent products CETOX*. Environmental Project No. 615, 2001, Miljøprojekt.
11. McWilliams, P. and Payne, G. *Bioaccumulation potential of surfactants: a review*. Presented at Chemistry in the Oil Industry VII. Manchester: Royal Society of Chemistry & EOSCA, 2001
12. Ibid
13. Nivia, E. Las fumigaciones aéreas sobre cultivos ilícitos sí son peligrosas: Algunas aproximaciones. Conferencia sobre Las Guerras en Colombia: Drogas, Armas y Petróleo: 2001
14. Folmar, L. C.; Sanders, H. O. And Julin, A.M.. Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates. *Arch. Environ. Contam. Toxicol* 8, 1979: 269-278.
15. Servizi, J. A.; Gordon, R. W. And Martens, D. W. Acute toxicity of Garlon 4 and Roundup herbicides to salmon, Daphnia and trout. *Bull. Environ. Contam. Toxicol* 39, 1987:15-22.
16. Environmental Protection Agency (EPA). *Technical Fact Sheet on: Glyphosate*. National Primary Drinking Water Regulations, s.f.
17. Nivia, E. Las fumigaciones aéreas sobre cultivos ilícitos sí son peligrosas: Algunas aproximaciones. Conferencia sobre Las Guerras en Colombia: Drogas, Armas y Petróleo, 2001
18. Bigwood, J. Breve resumen de la literatura científica con respecto a los efectos nocivos de formulaciones que contienen glifosato en biotas acuáticas y suelos: Para el Ministerio del Ambiente del Ecuador. Ecuador: Movimientos indígenas y sociales del ecuador, 2002:20. Disponible en Internet, URL: <http://www.llacta.org/plan-colombia/data015.htm>.
19. Nivia, E. Las fumigaciones aéreas sobre cultivos ilícitos sí son peligrosas: Algunas aproximaciones. Conferencia sobre Las Guerras en Colombia: Drogas, Armas y Petróleo, 2001
20. Imuez, M. A.; Burgos, A.; Termal, J.; Tarapuez, J. Y Cárdenas, S. (2002). Efecto del glifosato en carpa (*Cyprinus carpio*). Informe final de investigación. Pasto, Colombia: Universidad de Nariño, 2002:33
21. Eslava, P.; Ramírez, W. Y Rondón, I. Sobre los efectos del glifosato y sus mezclas: impacto en peces nativos. Villavicencio, Colombia: Universidad de los Llanos, Instituto de Acuicultura de los Llanos (IALL), Instituto de Investigaciones de la Orinoquia Colombiana (IIOC), 2007: 150
22. Jiraungkoorskul, W.; Upatham, E. S.; Kruatrachue, M.; Sahaphong, S.; Vichasri-Grams, S. And Pokethitiyook, P. (2003). Biochemical and histopathological effects of glyphosate herbicide on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Environ. Toxicol* 18, 2003: 260-267.
23. Szarek, J.; Siwicki, A.; Andrzejewska, A.; Terech-Majewska, E. and Banaszkiwicz, T. Effects of the herbicide Roundup™ on the ultrastructural pattern of hepatocytes in carp (*Cyprinus carpio*). *Mar. Environ. Res.* 50, 2000:263-266
24. Papadimitriou, J. C.; Drachenberg, C. B.; Brenner, D. S.; Newkirk, C.; Trump, B. F. and Silverberg, S. G. Thanatosomes: A unifying morphogenetic concept for tumor hyaline globules related to apoptosis. *Hum Pathol.* 31, 2000:1455-1465

25. Schlicht, I. Experimentelle untersuchungen über die hyalintropfige eiweißspeicherung der leber. *Virchows Arch. path. Anat.*, 336, 1963:342-353
26. Jones, T.; Hunt, R. And King, N. *Veterinary pathology*. Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins Ed.1997
27. Cooley, H. M.; Evans, R. E. And Klaverkamp, J. F. *Toxicology of dietary uranium in lake whitefish (Coregonus clupeaformis)*. *Aquat. Toxicol.* 48, 2000: 495-515.
28. Sarkar, B.; Chatterjee, A.; Adhikari, S. and Ayyappan, S. Carbofuran and cypermethrin-induced histopathological alterations in the liver of *Labeo rohita* (Hamilton) and its recovery. *J. Appl. Ichthyol.* 21, 2005: 131-135.
29. Mezzanotte, V.; Castiglioni, F.; Todeschini, R. and Pavan, M. Study on anaerobic and aerobic degradation of different non-ionic surfactants. *Biore-sour. Technol.* 87, 2003: 87-91.
30. Eslava, P.; Ramírez, W. y Rondón, I. Sobre los efectos del glifosato y sus mezclas: impacto en peces nativos. Villavicencio, Colombia: Universidad de los Llanos, Instituto de Acuicultura de los Llanos (IALL), Instituto de Investigaciones de la Orinoquia Colombiana (IIOC), 2007:150
31. Stagg, R. M. and Shuttleworth, T. J. Surfactant effects on adrenergic responses in the gills of the flounder (*Platichthys flesus* L.). *J. Comp. Physiol. B.* 156, 1986: 727-733.
32. Monroy, C. M.; Cortés, A. C.; Sicard, D. M. y Groot de Restrepo, H. Citotoxicidad y genotoxicidad en células humanas expuestas in vitro a glifosato. *Biomédica* 25, 2005: 335-345.
33. Marc J.; Le Breton, M.; Cormier, P.; Morales, J.; Bellé, R. and Mulner-Lorillon, O. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203, 2005: 1-8.
34. Marc, J.; Mulner-Lorillon, O.; Boulben, S.; Hureau, D.; Durand, G. and Bellé, R. Pesticides Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chem. Res. Toxicol.* 15,2002: 326-331.
35. Marc, J.; Mulner-Lorillon, O.; Durand, G. and Bellé, R. Embryonic cell cycle for risk assessment of pesticides at the molecular level. *Environ. Chem. Lett.* 1,2003: 812.
36. Curtis, H. y Sue Barnes, N. *Biología*. Madrid: Médica Panamericana, 2000: 890
37. Marc, J.; Mulner-Lorillon, O. and Bellé, R. Glyphosate-based pesticides affect cell cycle regulation. *Biol. Cell.* 96, 2004: 245-249.
38. Marc, J.; Bellé, R.; Morales, J.; Cormier, P. and Mulner-Lorillon, O. Formulated glyphosate activates the DNA-response checkpoint of the cell cycle leading to the prevention of G2/M transition. *Toxicol. Sci.* 82,2004: 436-442.
39. Kaczewer, J. *Toxicología del Glifosato: riesgos para la salud humana*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Buenos Aires, 2002. Eco Portal.net. Disponible en Internet, URL; http://www.ecoport.net/contenido/temas_especiales/salud/toxicologia_delglifosato_riesgos_para_la_salud_humana
40. Esalava, P. Ramirez, W y Rondón, I. Sobre los efectos del glifosato y sus mezclas: impacto en peces nativos. Villavicencio, Colombia: Universidad de los Llanos, Instituto de Acuicultura de los Llanos (IALL), Instituto de Investigaciones de la Orinoquia Colombiana (IIOC), 2007:150
41. Ibid
42. Cox, C. *Glyphosate. Part 2: Human exposure and ecological effects*. Journal of Pesticides Reform. Eugene, OR., USA: Northwest Coalition for Alternatives to Pesticides. Vol. 15, Num. 4,1995 Winter:13
43. Marc, J.; Le Breton, M.; Cormier, P.; Morales, J.; Bellé, R. and Mulner-Lorillon, O. A glyphosate-based pesticide impinges on transcription. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203, 2005: 1-8.
44. De Roos, A. J.; Blair, A.; Rusiecki, J. A.; Hop-pin, J. A.; Svec, M.; Dosemeci, M.; Sandler, D. P. and Alavanja, M. C. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ. Health Persp.* 113, 2005: 49-54.
45. Kaczewer, J. *Toxicología del Glifosato: riesgos para la salud humana*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Buenos Aires, 2002. Eco Portal.net. Disponible en Internet, URL; http://www.ecoport.net/contenido/temas_especiales/salud/toxicologia_del_glifosato_riesgos_para_la_salud_humana
46. Ibid
47. Esalava, P. Ramirez, W y Rondón, I. Sobre los efectos del glifosato y sus mezclas: impacto en peces nativos. Villavicencio, Colombia: Universidad de los Llanos, Instituto de Acuicultura de los Llanos (IALL), Instituto de Investigaciones de la Orinoquia Colombiana (IIOC),2007:150

