

**COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN SOBRE
AGROQUÍMICOS DECRETO 21/2009**

**CONSEJO CIENTÍFICO INTERDISCIPLINARIO
creado en el ámbito del**

**CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y
TÉCNICAS (CONICET)**

- INFORME -

**EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA
VINCULADA AL GLIFOSATO EN SU
INCIDENCIA SOBRE LA SALUD HUMANA Y EL AMBIENTE**

**Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Julio de 2009**

Antecedentes

El Decreto 21/2009 del Poder Ejecutivo Nacional, publicado en el Boletín Oficial del día 19/1/2009, crea una Comisión Nacional de Investigación en el ámbito del Ministerio de Salud, “*para la investigación, prevención, asistencia y tratamiento en casos de intoxicación o que afecten, de algún modo, la salud de la población y el ambiente, con productos agroquímicos en todo el Territorio Nacional*”.

La Comisión Nacional de Investigación está presidida por el titular del Ministerio de Salud, e integrada por la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos, el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) y el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI).

De acuerdo a lo previsto en su Reglamento Interno, la Comisión Nacional de Investigación debe definir el listado de sustancias químicas a las cuales extenderá su investigación, análisis y propuesta de regulación preventiva en caso de corresponder. En tal sentido, la Comisión Nacional identificó 12 sustancias, en función de los volúmenes de importación anuales, que serán objeto de revisión. En especial se definió como prioritaria la investigación en torno al glifosato por el uso masivo que se hace del mismo y la creciente preocupación que ha manifestado la sociedad en torno a sus efectos sobre la salud y el ambiente.

Conforme a lo previsto en el Decreto 21/2009, la Comisión Nacional de Investigación invitó a participar de la misma al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva a instancias del cual fue constituido un Consejo Científico Interdisciplinario en el ámbito del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

En ese contexto fue convocado un Consejo Científico Interdisciplinario, bajo la coordinación de la Presidencia del CONICET a fin de producir un informe de evaluación sobre los trabajos científicos publicados con referato, tanto nacionales como internacionales, referidos a los efectos del glifosato sobre la salud humana y el ambiente.. A tal fin, el CONICET convocó a investigadores científicos y especialistas reconocidos en distintas áreas y Casas de Estudio con el propósito de revisar la literatura científica disponible, analizarla y producir conclusiones.

Los especialistas que integran el **Consejo Científico Interdisciplinario** son los siguientes:

María C. DONADÍO DE GANDOLFI (Profesora Titular Ordinaria de Filosofía y Letras –Universidad Católica Argentina-, Miembro del Comité de Ética del CONICET, Investigadora Principal CONICET, Secretaria del Instituto de Bioética –Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas).

Susana I. GARCÍA (Médica Especialista en Toxicología y Medicina del Trabajo, Profesora Adjunta (D.S) de la Cátedra de Toxicología, Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de la UBA. Presidenta de la Asociación Toxicológica Argentina).

Claudio Marco GHERSA (Ingeniero Agrónomo, Director del Instituto de Investigaciones Fisiológicas y Ecológicas- IFEVA, Profesor Asociado de la Cátedra de Ecología de la Facultad de Ciencias Agronómicas de la UBA, Investigador Principal del CONICET).

Adriana I. HAAS (Médica Especialista en Toxicología, UBA, Maestría en Toxicología Universidad de Sevilla).

Irene LARRIPA (Doctora en Ciencias Biológicas, Jefa del Dpto. de Genética de la Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Investigadora Superior del CONICET).

Carlos Alberto MARRA (Doctor en Bioquímica Clínica, Investigador del INIBIOLP-CONICET-UNLP, Profesor Ordinario (D.E.) Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular – Ciencias Médicas UNLP, Investigador Independiente del CONICET).

Alejandra RICCA (Licenciada en Química, Master en Ciencias de los Alimentos y Dra. en Ciencias Biológicas Universidad Nacional del Litoral, Profesora de Normalización y Legalización Alimentaria, Carrera de Ingeniería en Alimentos, Universidad Nacional de Morón, Profesora de Postgrado Maestría de Gestión de Calidad USAL –IRAM-INTA).

Alicia E. RONCO (Geoquímica, Dra. en Ciencias Naturales, Universidad Nacional de La Plata, Directora del Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, UNLP, Investigador Principal CONICET).

Edda C. VILLAAMIL LEPORI (Doctora en Toxicología, Universidad de Buenos Aires, Profesora Titular Ordinaria, Cátedra de Toxicología, Farmacia y Bioquímica de la UBA).

Asimismo han asistido al Consejo Científico Interdisciplinario los abogados Mariana Valls y Alejandro Rossi en su calidad de Coordinadores de la Comisión Nacional de Investigación.

El Consejo Científico Interdisciplinario coordinado por la Presidencia del CONICET Dra. Marta Rovira, convocó a reuniones de trabajo realizadas entre el 11 de mayo y el 20 de Julio de 2009.

Autoría

Los trabajos de revisión científica realizados por los integrantes del Consejo Científico Interdisciplinario se han estructurado en distintos capítulos que estuvieron a cargo de cada uno de los integrantes según su especialidad. Las “Conclusiones generales” han sido elaboradas en conjunto por todos los miembros del Consejo Científico.

Agradecimientos

La Dra. Alicia Ronco, coautora del Informe desea expresar su agradecimiento por la colaboración recibida en la redacción de los capítulos pertinentes a las siguientes personas:

Pedro Carriquiriborde (Dr. en Ciencias Naturales de la UNLP e Investigador Asistente CONICET).

Guillermo S. Natale (Dr. en Ciencias Naturales de la UNLP e Investigador Asistente CONICET).

Federico Rimoldi (Dr. en Ciencias de la UNLP y Becario Postdoctoral de CONICET).

Damian G. Marino (Dr. en Ciencias de la UNLP y Becario Postdoctoral de CONICET).

Maria L. Martin (Lic. en Ciencias Naturales UNLP y Becaria de CONICET).

Gabriela Agostini (Lic. en Ciencias Naturales UNLP y Becaria de CONICET).

Leticia Peluso (Lic. en Ciencias Naturales UNLP y Becaria de CONICET).

Marilina Fogel (Lic. en Ciencias Naturales y Becaria de Perfeccionamiento de la UNLP).

Pablo Demetrio (Lic. en Ciencias Naturales de la UNLP, Becario de la ANPCyT).

Consideraciones preliminares sobre el marco ético de referencia del Consejo Científico Interdisciplinario

- I. Marco Ético de referencia sobre el lugar, la función y el compromiso de los seres humanos, en particular de los investigadores científicos, frente a la sociedad y el ambiente.
 - a. Buscar el equilibrio entre la necesaria utilización de los recursos biotecnológicos, que permiten el avance de la ciencia para beneficiar la calidad de vida humana a través de la mayor y mejor producción de alimentos y el cuidado del ambiente.
 - b. Propender a que los avances de la ciencia biotecnológica resulten compatibles con el cuidado del ambiente, satisfaciendo las necesidades presentes sin comprometer la de las generaciones venideras.
 - c. Tener en cuenta que los problemas “éticos” refieren exclusivamente al buen o mal uso en el ejercicio de la libertad, es decir, refiere a un sujeto racional (en nuestro caso al científico) que puede tener control de sus actos. En este sentido, el uso de la biotecnología no es ajena a la ineludible e insoslayable preocupación “ética” que conlleva la aplicación de la ciencia sobre el ambiente.
- II Marco Ético de referencia sobre el comportamiento del investigador científico en la evaluación de la información científica vinculada al efecto de sustancias químicas sobre la salud y el ambiente.
 - a. *La conducta del científico se ha de regir por la honestidad, el espíritu crítico, la objetividad y la transparencia:* 1) La actividad científica exige la revisión crítica de las experiencias y resultados por medio de la justificación y argumentación desde los métodos y recursos científicos; apartándose de la mera confrontación por diferenciación o discriminación. 2) Deben prevenirse los errores que resulten de la conducta metodológicamente negligente. 3) Resulta conducta científica inapropiada, la manipulación de resultados, su falsificación, descontextualización, alteración o plagio.
 - b. *Responsabilidad del científico frente a su propio quehacer:* 1) Los resultados de la investigación deben registrarse de tal manera que puedan ser analizados, revisados y evaluados con imparcialidad. 2) En la difusión de los resultados se debe respetar estrictamente la veracidad de los resultados obtenidos, sin ocultar información relevante, y evitando contribuir a objetivos extraños a los propios de la investigación científica o consolidar la confrontación en caso de conflictos de intereses. 3) Publicación de los resultados con reconocimiento de autoría y adjudicación del crédito, donde el propio interés no puede interferir en el avance de la ciencia. 4) El investigador del CONICET: 4.1. Goza de la reserva de los resultados de la investigación hasta que sean publicados. 4.2. En los trabajos con potencial económico, la restricción parcial o total a la circulación de los resultados e información relevante, se logra a través de la obtención de un derecho de propiedad intelectual.
 - c. *Los científicos frente a la sociedad:* 1) Deben reconocer, prevenir y publicar los alcances de las investigaciones cuando impliquen riesgos para la sociedad. 2) La divulgación pública de la actividad científica debe hacerse con la mayor claridad y prudencia posible de manera de prevenir interpretaciones erradas de los resultados. 3) Deben fundamentar con rigor la difusión de un trabajo o de sus

resultados, evitando expectativas desmedidas (alarma; pánico). 4) Deben considerar con objetividad científica si los resultados obtenidos ponen en riesgo la supervivencia de los ecosistemas, la vida humana y de otras especies; o puedan afectar los derechos humanos reconocidos.

III Marco Ético de referencia de esta Comisión sobre el uso del glifosato.

- a. La Comisión, constituida por un equipo de especialistas independientes, ha distribuido el trabajo según las competencias específicas, de modo de cubrir, de la manera más amplia posible, los distintos aspectos de incidencia del plaguicida en la salud humana y en el ambiente. Los documentos se sustentaron en estadísticas y registros de entidades oficiales, de organismos internacionales, y en estudios nacionales e internacionales, publicados con referato, de manera de reflejar aquella bibliografía que asegure la mayor confiabilidad que resultare accesible al momento de la realización del trabajo.
- b. En ese sentido, el proceder de los investigadores se ha regido por la honestidad, el espíritu crítico, la objetividad y la transparencia, buscando que los resultados se registren de tal manera que puedan ser analizados, revisados y evaluados. Además, los distintos documentos se elaboraron con la mayor claridad y juicio posibles, de manera de prevenir interpretaciones erradas de los resultados, evitando, así, expectativas desmedidas en uno u otro sentido.
- c. En todo momento, se concertaron los estudios científico-tecnológicos sobre la índole y el uso del plaguicida (referidos a la mejor calidad de vida humana y al mejor aprovechamiento de los productos provenientes del cultivo de la tierra) con el objetivo de un desarrollo sustentable.
- d. En los documentos de trabajo, se asumió como compromiso principal, el analizar si los estudios revelaran índices preocupantes para asesorar a quienes (llegado el caso) tienen el deber de informar a la sociedad. De esta forma, en cada una de las distintas áreas de tratamiento, se elaboraron conclusiones (parciales y finales) en lo que refiere a los posibles riesgos que pudieran derivarse de la aplicación de las sustancias analizadas sobre la salud humana o el ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. COMITÉ de ÉTICA del CONICET,

Marco reglamentario del Comité, 2004.

Lineamientos para el comportamiento ético del investigador, 2005.

Lineamientos para el comportamiento en las ciencias biomédicas, 2005.

Lineamientos para el comportamiento ético en las ciencias sociales y humanidades, 2005.

2. BIBLIOGRAFÍA nacional e internacional que sustenta los documentos elaborados por el Comité de Ética del CONICET.

American Anthropological Association. *Code of Ethics of the American Anthropological Association*. Arlington, VA, 1998

American Anthropological Association. *Commission to Review the AAA Statements on Ethics Final Report*. AAA, Arlington, VA, 2004.

Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki*. Finlandia, 1964.

Código de Nuremberg, 1946.

Comité d'éthique, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). *Éthique et évaluation*. 2da. Versión. París, diciembre 2004.

COMITÉS de ÉTICA NACIONALES:

Comité Nacional de Ética en la Ciencia y la Tecnología; Código de Ética de la Asociación Física Argentina; Instituto Argentino de Negociación, Conciliación y Arbitraje.

Committee on Science, Engineering, and Public Policy. *On being a scientist. Responsible conduct in research*. National Academy of Sciences - National Academy of Engineering – Institute of Medicine. Washington, 1995.

European Association of Archaeology. *The EAA Principles of Conduct*. Suecia, 1998.

Godlee, Fiona. *Making Reviewers Visible. Openness, Accountability, and Credit*. En American Medical Association; vol. 287, n. 21; 2002.

Organización Mundial de la Salud. *Guías operacionales para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica*. OMS, Ginebra, 2000.

Seminario sobre Evaluación de la producción científica, proyecto SciELO, San Pablo, marzo, 1998. Irati Antonio y Abel Packer: *Informe Final*. Charles Pessanha: *Criterios editoriales para la evaluación científica*.

Summers, C., Soskolne, C., Gotlieb, C., Fawcett, E. y McClusky, P. “Do Scientific and Scholarly Codes of Ethics Take Social Issues into Account?”, *Accountability in Research* 1995; 4: 1-12.

The National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities (NESH). *Check list for research ethics of task contracts*. NESH: Oslo; noviembre 1999.

The National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities (NESH). *Guidelines for research ethics in the social sciences, law and the humanities*. NESH: Oslo; 2001.

The National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities (NESH). *The precautionary principle: between research and politics*. NESH: Oslo; 2004.

Toronto Resolution. “Ethics and Scholarship” *Accountability in Research* 1994; 3: 69-72.

World Archeological Congress. *First Code of Ethics*. WAC Council: Venezuela; 1990.

CONTENIDOS

CAPÍTULO 1

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GLIFOSATO Y DE SUS FORMULACIONES. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN. TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN Y PERSISTENCIA EN EL AMBIENTE

- 1.1 Identidad molecular.
- 1.2 Nombres alternativos y formulaciones.
- 1.3 Formulaciones más frecuentes.
- 1.4 Propiedades fisicoquímicas.
- 1.5 Técnicas analíticas.
- 1.6 Datos de las propiedades fisicoquímicas que determinan el comportamiento ambiental.
- 1.7 Destino ambiental y movilidad del glifosato.
 - 1.7.1 Movilidad en suelos.
 - 1.7.2 Movilidad en agua.
- 1.8 Persistencia del glifosato.
- 1.11 Conclusiones parciales.
- 1.12 Bibliografía.

CAPÍTULO 2

USOS EN EL SISTEMA PRODUCTIVO

- 2.1. Usos del glifosato en Argentina.
- 2.2 Impactos económicos del sistema productivo.
- 2.3 Adopción de la tecnología de la soja transgénica tolerante al glifosato.
- 2.4 Impacto ambiental de los agentes de protección en cultivos GM y convencionales de soja.
- 2.5 Antecedentes sobre la toxicidad ambiental del glifosato y de otros agroquímicos.
- 2.6 Biotipos de malezas resistentes a los herbicidas en la soja.
- 2.7 Las prácticas de labranza y la soja RR.
- 2.8 Uso de la energía en la soja GM y convencionales.
- 2.9 Impacto de la soja GM en el ecosistema acuático.
- 2.10 La soja GM y la biota del suelo.
- 2.11 Efectos de los agentes de protección del cultivo sobre la aparición de patógenos de la soja GM.
- 2.12 El rendimiento en grano de la soja GM.
- 2.13 Impacto de la soja RR sobre la biodiversidad dentro y alrededor de los campos.

2.14 La producción de soja y la pérdida de áreas naturales.

2.15 Conclusiones parciales.

2.16 Bibliografía.

CAPÍTULO 3

RESIDUOS EN ALIMENTOS

3.1 Antecedentes sobre el contenido de agroquímicos en alimentos.

3.2 Evaluación del riesgo del consumo de alimentos y agua con residuos del glifosato.

3.2.1. Consumo de alimentos.

3.2.2. Consumo de agua.

3.3 Conclusiones parciales.

3.4 Bibliografía.

CAPÍTULO 4

EFFECTOS EN MAMÍFEROS DE LABORATORIO

4.1 Introducción.

4.2 Experimentación en mamíferos no humanos: generalidades.

4.3 Toxicidad aguda/sub-crónica, y efectos irritativos en mucosas.

4.4 Toxicidad crónica y efectos oncogénicos.

4.5 Efectos sobre la reproducción, el sistema endócrino y el desarrollo.

4.6 Efectos sobre otros parámetros metabólicos enzimáticos y no enzimáticos.

4.7 Cinética y metabolismo en mamíferos.

4.7.1 Velocidad y grado de absorción.

4.7.2 Distribución.

4.7.3 Metabolismo.

4.7.4 Velocidad y grado de excreción.

4.7.5 Bioacumulación.

4.7.6 Mecanismo de acción tóxica.

4.8 Conclusiones parciales.

4.9 Bibliografía.

CAPÍTULO 5

EFFECTOS EN HUMANOS

5.1 Introducción.

5.2 Exposición de la población.

- 5.3 Estudios de irritación dérmica.
- 5.4 Exposición ocupacional (producción o uso).
- 5.5 Exposición intencional y ambiental.
- 5.6 Poblaciones vulnerables.
 - 5.6.1 Riesgos de la exposición de población femenina en edad fértil.
 - 5.6.2 Riesgos de la exposición de población infantil.
- 5.7 Genotoxicidad y carcinogénesis.
- 5.8 Enfermedad de Parkinson y glifosato.
- 5.9 Otros efectos en humanos.
- 5.10 Conclusiones parciales.
- 5.11 Bibliografía.

CAPÍTULO 6

EFFECTOS SOBRE LA BIOTA EN ESTUDIOS DE LABORATORIO Y CAMPO EN AMBIENTES TERRESTRE Y ACUÁTICO

- 6.1 Efecto del glifosato en especies de comunidades vegetales no blanco.
- 6.2 Efecto sobre comunidades microbianas acuáticas.
- 6.3 Toxicidad del glifosato y sus formulaciones en anfibios.
- 6.4 Recopilación de antecedentes sobre el efecto del glifosato en peces..
- 6.5 Efectos del glifosato sobre invertebrados terrestres.
- 6.6 Antecedentes de estudios de evaluación en sedimentos.
- 6.7 Análisis de resultados sobre el impacto del glifosato en especies representativas de la región.
- 6.8 Conclusiones parciales.
- 6.9. Bibliografía.

7. CONCLUSIONES GENERALES

CAPÍTULO 1

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GLIFOSATO Y DE SUS FORMULACIONES. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN. TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN Y PERSISTENCIA EN EL AMBIENTE

1.1. Identidad molecular.

Glifosato

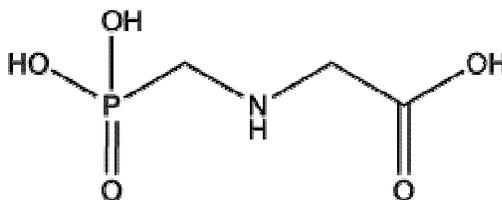
Número de CAS : 1071-83-6

U.S. EPA PC Code: 417300
471300 (Old US EPA PC Code)

CA DPR Chem Code: 2997

Peso Molecular: 169.09

Estructura Molecular:



Uso: Herbicida

Clasificación Química Fosfonoglicina o más genérico: Herbicida Organofosforado.

1.2 Nombres alternativos y formulaciones.

02997 (CA DPR Chem Code), 1071-83-6 (CAS Number), 471300 (Old US EPA PC Code), 417300 (US EPA PC Code), CP 67573, Glifosate, Glifosato, Glycine, Glyfosaat, Glyfosat, Glyphosat, Glyphosate, Glyphosate (ANSI), Glyphosate acid, Glyphosate acide, Glyphosphate, N-(Phosphonomethyl) glycine, Round-up, Roundup, Use Code No. 417300.

Cuando este compuesto es asociado a otras sustancias formando sales se lo nombra de las siguientes formas posibles (nombre-[CAS]): glyphosate-diammonium [69254-40-6], glyphosate-dimethylammonium [34494-04-7], glyphosate-isopropylammonium [38641-94-0], glyphosate-monoammonium [40465-66-5], glyphosate-potassium [70901-20-1], glyphosate-sesquisodium [70393-85-0], glyphosate-trimesium [81591-81-3].

La Organización Mundial de la Salud recomienda la clasificación del glifosato de acuerdo con su peligrosidad como de Clase IV: “Poco Probable que Presente Peligro en Condiciones de Uso Normal”. La Agencia de Protección Ambiental de los EEUU de Norteamérica (USEPA), lo ubica como compuesto Clase III: “Irritante Leve” (IPCS, 2005)...

1.3 Formulaciones más frecuentes.

Los ingredientes básicos son la sal isopropilamina (IPA) del glifosato + un surfactante + agua. La formulación más extendida es el Roundup®, la que contiene 480 g/L de la sal IPA (equivalente a 360 g/L del ácido libre).

Las formulaciones más utilizadas en Argentina se basan en concentrados solubles granulados con agregados de coadyuvantes siliconados con concentraciones de principio activo de entre el 66 y el 79%. Otras formulaciones responden a concentrados solubles, sin coadyuvantes, con una concentración del 48% del principio activo.

El aditivo más frecuentemente utilizado es el surfactante tallowamina polietoxilado (“*polietoxilated tallowamine surfactante*” o “POEA” - CAS 61791-26-2). Se trata de un preparado sintético derivado de ácidos grasos animales, mezcla de alkilaminas polietoxiladas de cadena larga. El surfactante puede llegar a ser típicamente un 15% de la formulación.

Los llamados “elementos inertes” actúan como solventes y humectantes capaces de aumentar la permeabilidad y atravesar la barrera cuticular vegetal. Los diferentes fabricantes de herbicidas en base de glifosato no indican en sus etiquetas la presencia de estos “elementos inertes”.

Algunos de los nombres de las formulaciones comerciales que se han registrado en Argentina son: Spider Ultra S®, Spider Ultra®, Glifosato 48 AGM®, Glifosato Fersol®, Glifosato 48 ASP®, Glifosato Estrella®, Glifosato Atanor®, Power Plus Atanor®, Revancha®, Glifosato Bayer®, Pilarsato®, Glifoweed®, Nortox®, Baundap®, Total®, Glifos®, Fosato®, Chemosato®, Gli 48 Helm®, Helosate 48 sl®, Helm Glifosato 48®, Glifocas 48®, Eskoba®, Glifosur®, Panzer®, Glifosato Dow Agro®, Glyphosan 48®, Panzer Ultra®, Panzer Max®, Glifosato Dupont®, Glicep®, Formulagro 48 l®, Orion 48 l formulagro®, Glifoglex 48®, Glifosato Pasa®, Glisato®, Gligosato 48 Glencore®, Glifoweed 48®, Glif®, Glifosato 48 Oleosol®, Ishiglifosato®, Glifosato Nova®, Stapor®, Glifosato lq 48®, Lerosato®, Glifogan®, Glifosato 48 Defensa®, Trop Psa®, Polado®, Roundup®, Glifosato La Tijereta®, Faena®, Roundup Quick®, Roundup Max®, Roundup Extra®, Roundup Full®, Squadron®, Roundup Formulacion granulada®, Lurol®, Glifosato Zamba®, Glifosato 48 Nitrap®, Credit®, Glisal®, Daargus®, Galgopol®, Rondo®, Rondo logico®, Rondo Super®, Glifovan®, Glifosato 48 Sem®, Sumiglifo®, Sulfosato®, Controler®, Rinder®, Ex-Weed 48®, Potenza®, Rophosate®, Aca Full®, Fcm Glifosato®, Glifotex 48®, Stand-Out®, Alteza®, Glifmix®, Sulfosato Touchdown®, One Shot®, Flier® (SENASA, 2002).

1.4 Propiedades físicoquímicas.

Presión de vapor: $<10^{-5}$ Pa a 25 °C (insignificante)

Punto de fusión: 185 °C (descompone a 199 °C)

Coefficiente de partición: Log n-octanol/agua entre -4,59 y 1,70.

Coefficiente de partición agua-sedimento/suelo (normalizado): entre 9 y 600000L/kg

Solubilidad en agua: 10,0 a 15,7 g/l a 25 °C, (puro 11,6 g/l)

Gravedad específica: 1,70 g/cm³

Se trata de un ácido orgánico débil que consiste en un grupo glicina y un grupo fosfometilo. El nombre químico es N- (fosfometil) glicina de acuerdo a nomenclatura IUPAC. El número CAS de registro es 1071-83-6.

Su peso molecular relativo es de 169,07.

El glifosato se formula usualmente como la sal del ácido desprotonado del glifosato y un catión (ej. isopropilamina). El registro CAS de esta última es 38641-94-0.

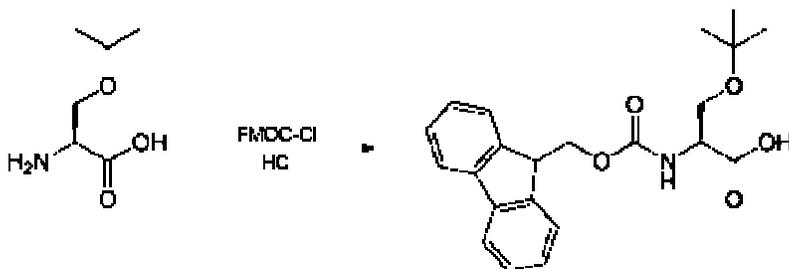
Este herbicida es un compuesto anfotérico, con 4 especies iónicas de pK entre 2 y hasta 10,6.

El glifosato puede contener cantidades traza de N-nitroso glifosato, compuesto que también puede formarse en el ambiente al combinarse con nitratos (presente en fertilizantes). La mayoría de los compuestos N-nitroso son cancerígenos. La posible carcinogenicidad del glifosato y sus derivados será discutida detalladamente en otro capítulo de este informe.

1.5 Técnicas analíticas.

Dependiendo de las concentraciones del activo, existen diversas estrategias de detección instrumental. Para el caso de las formulaciones en donde las concentraciones buscadas son del orden porcentual, la cuantificación se realiza por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) mediante inyección directa del producto en columnas de intercambio iónico usando una solución buffer como eluyente. Dada las características de la molécula, esta se protona para dar especies iónicas en función del pH del medio. Seguidamente es detectada por UV a 195-200 nm. La respuesta instrumental en este sistema es baja y, en solución de trabajo, pueden detectarse un mínimo de 200 ppm.

Para el caso de análisis de residuos es necesaria la derivatización del glifosato. Una de las moléculas más usadas como derivatizante es el FMOC (9-fluorenilmetil cloroformato), mediante la reacción general:



Este derivado presenta fluorescencia, la cual se utiliza para detectar el glifosato utilizando un detector fluorométrico. En algunos casos es necesario proceder a la eliminación de sustancias interferentes presentes en la muestra lo cual se realiza mediante limpieza (clean-up) por pasaje a través de una columna de intercambio iónico. Este paso también se utiliza para la concentración de muestras acuosas, ya que un volumen de agua de varias centenas de mililitros puede pasarse por la columna y luego desorberse con sólo algunos mililitros de un buffer adecuado. Posteriormente la fracción que contiene al glifosato es sometida a derivatización y el producto formado se detecta por análisis instrumental. Si bien la HPLC con detección por fluorescencia (FL) es la más recomendada (límite de detección en la solución de trabajo de 50 ng/ml), por ejemplo por el APHA, 1998, también se utiliza la cromatografía gaseosa con detector de Nitrógeno y Fósforo (NPD), que permite detectar el derivado mediante el átomo de P presente en el glifosato. Con el surgimiento de la detección de masas, se han adaptado las técnicas de HPLC-FL a HPLC-MS, FPLC-MS, UPLC-MS/MS que por monitoreo en modo de ion selectivo (SIM) permite cuantificar, en las soluciones de trabajo, concentraciones del orden de 1 ng/ml (microgramos/litro). Si se considera que la USEPA recomienda como límite tolerable para agua potable una concentración de 0,7 ppm (mg/L), y que la determinación mediante la utilización de HPLC-MS no requiere de

pretratamiento alguno de la muestra, sino su sola derivatización y análisis, este método resulta ventajoso.

1.6 Datos de las propiedades fisicoquímicas que determinan el comportamiento ambiental.

En la tabla 1 se muestra que por estudios de relaciones cuantitativas propiedades-estructura (QSPR), en conjunto con determinaciones experimentales, se ha podido ver que el log P y otros coeficientes de reparto dependen de la forma salina en la que se encuentra el glifosato. Independientemente de la escala o la metodología (teórica o experimental) utilizada para evaluar el reparto y la adsorción del glifosato y sus sales, éstas varían en función de la especie química con la que se encuentra conjugado.

Tabla 1: Variación de propiedades en función de la especie química.

Nombre (ISO)	Kow	Coeficiente de adsorción										
		log Kow	log Kow	Kd	Koc	Koc used	log Koc	EPI	Lyman	TGD, nhf	TGD, hf	OCH
		exp.	exp.	est.	exp.	exp. range	exp.	exp.	est	est.	est.	est.
Glifosato	0.0009	-3.05	-4.47	18-377		197	2.29	1.27	-0.28	-2.37	-1.02	2.13
Glifosato isopropil-amonio			-3.87			240	2.38	2.28	-0.73	-3.03	-1.54	2.38
Glifosato trimesium	0.0001	-4.00		9.0-21.2	820-1090	394	2.60		-0.80	-3.14	-1.62	2.42
Guazatina	1.6E-05	-4.80	2.71			25283	4.40	6.08	-1.23	-3.79	-2.12	2.75

Kow, log Kow, coeficiente de adsorción (intervalos de Kd y Koc y log Koc usados) y Koc estimados por Lyman, TGD (no hidrofóbicos e hidrofóbicos) y el estudio de referencia (OCH). Pesticides Research, 2004.

1.7 Destino ambiental y movilidad del glifosato.

La química del glifosato es importante para determinar su destino en el ambiente. Química y físicamente, el glifosato se asemeja mucho a sustancias que se encuentran en la naturaleza y no es especialmente reactivo. Se ha afirmado que es poco móvil en los suelos; no tiene una gran persistencia biológica y tampoco es bioacumulable ni se biomagnifica a lo largo de la cadena alimenticia (CWQG, 1999; Giesy y colaboradores, 2000; USEPA, 1993^a; Williams y colaboradores, 2000; WHO, 1994).

1.7.1 Movilidad en suelos.

El glifosato ha sido fabricado para ser aplicado directamente a las hojas de las plantas, pero (cita textual) “aunque el glifosato no se aplica directamente a los suelos, una concentración significativa del compuesto puede llegar al suelo” (Haney, Senseman, Hons y Zuberer, 1999).

Una vez en el suelo, hay diferentes procesos que determinan el destino final del glifosato:

- La formación de complejos con iones de Ca^{2+} y Mg^{2+} presentes en el agua.
- La adsorción en sedimentos o partículas suspendidas en el agua y el suelo.
- El ingreso en el metabolismo de las plantas.
- Su biodegradación por micro-organismos.
- El arrastre por escorrentía y la contaminación de fuentes de agua superficiales.

Las propiedades del herbicida, del suelo y de las condiciones climáticas definen la probabilidad que un herbicida pueda lixiviar, alcanzando fuentes de agua subterránea. Muchos estudios científicos afirman que el glifosato es poco móvil en el suelo, mientras algunos ponen en duda esta afirmación. Por un lado existe abundante bibliografía que señala que, como resultado de sus propiedades fisicoquímicas específicas, el glifosato es inmóvil o sólo ligeramente móvil en el suelo, ya que se ioniza fácilmente y, como anión, se adsorbe fuertemente a la materia orgánica en los suelos con pH normal. Por consiguiente, posee poca movilidad en los suelos.

La retención del herbicida en el suelo es el principal proceso que regula su movilidad. El glifosato posee una alta afinidad a ser retenido por las partículas del suelo, aunque, existen antecedentes que muestran pérdidas por lixiviación a través de vías de flujo preferencial cuando las precipitaciones ocurren inmediatamente después de la pulverización sobre suelos húmedos. Dichas condiciones son aquellas representativas de la recarga del acuífero. Las vías de flujo preferencial están asociadas a suelos muy estructurados y a aquellos en siembra directa. (AEGA, 2009).

El herbicida es degradado en el suelo por acción principalmente bacteriana a su metabolito el ácido aminometil-fosfónico (AMPA) y dióxido de carbono (Sprinkle y colaboradores, 1975; Rueppel y colaboradores, 1977; Mueller y colaboradores, 1981). El AMPA también es tóxico y algo más móvil en el suelo, pero se descompone rápidamente, lo cual resulta en la lixiviación de cantidades mínimas en los suelos destinados a la agricultura normal.

Por otra parte, se ha encontrado que la adsorción del glifosato varía de acuerdo a los tipos de suelos. Hay una menor adsorción en suelos con bajos contenidos de óxido de hierro (Piccolo y Celano, 1994). Estos autores encontraron que en algunos tipos de suelos se libera el 80% del herbicida adsorbido, mientras que otros liberan entre el 15 y el 35%. También el contenido de minerales en la arcilla puede jugar un papel importante. Un estudio hecho por Morillo, Undabeytia y Maqueda (1997) revela que la adsorción del glifosato disminuye con la presencia de cobre, debido a la formación de complejos glifosato-cobre. Este estudio concluye que para entender la relación entre el glifosato liberado y su movilidad en el suelo, es necesario tener en cuenta el tipo de suelos y los elementos presentes en él capaces de formar complejos con el glifosato. Hay suelos que no pueden retener al glifosato el tiempo suficiente como para que haya

degradación microbiana, y en esos casos el herbicida es muy móvil. Este glifosato liberado puede penetrar en los niveles más bajos del suelo.

El glifosato también puede unirse a sustancias hidrosolubles del humus. Las sustancias húmicas son las principales responsables de la movilidad de los pesticidas en el suelo. El glifosato transportado por las sustancias húmicas, puede también entrar en los niveles más profundos del suelo (Piccolo y Celano, 1994). Welten R, (2000) determinó que el glifosato puede adherirse a partículas del suelo y puede todavía ser tóxico y biodisponible a organismos que ingieren cantidades significativas de suelo durante su alimentación normal. Se ha encontrado también que la materia orgánica del suelo, compite con el glifosato por los sitios de adsorción (Gerritse, y colaboradores, 1996). Un estudio brasilero conducido por Prata y colaboradores (2003), muestra que el glifosato compite con el fósforo por sitios específicos de adsorción, especialmente en suelos con niveles elevados de fósforo.

Experimentos de laboratorio para estudiar la persistencia y movilidad del glifosato por medición de la concentración en suelos contaminados representativos de la región pampásica (Peruzzo y colaboradores, 2003), así como los efectos biológicos con material de campo, asociados a suelos tratados de la misma región (Casabé y colaboradores, 2007), demuestran que en las condiciones experimentales estudiadas por esos autores, permanece al menos un 10% de la concentración del herbicida en suelo, luego se observan fenómenos de escorrentía, además de actividad tóxica detectable con ensayos de toxicidad asociable al herbicida o ingredientes de formulación.

1.7.2 Movilidad en agua.

La gran solubilidad del glifosato y sus sales en el agua sugiere que son móviles en el agua; sin embargo, la unión fuerte y rápida a los sedimentos y partículas, especialmente en aguas poco profundas y turbulentas, o en aquellas que llevan grandes cargas de partículas, remueve el glifosato de la columna de agua (Tooby, 1985).

En el uso agrícola normal, no se espera que haya escape o lixiviación a las aguas superficiales. El glifosato puede encontrarse en aguas superficiales cuando se aplica cerca de los cuerpos de agua, por efecto de la deriva o a través de la escorrentía. Dependiendo de los sólidos suspendidos y de la actividad microbiana, el glifosato puede transportarse varios kilómetros río abajo (CCME, 1989).

Los sistemas de producción agrícola son altamente dependientes del uso de herbicidas, lo cual conlleva la posible acumulación de residuos en el suelo y su lixiviado hacia las aguas subterráneas. El estudio actual de los acuíferos podría ser un indicador tardío y poco sensible del estado de deterioro del sistema de aguas subterráneas en su conjunto. A tal efecto, resultados preliminares confirmaron glifosato en aguas de drenaje (AEGA1664).

En el agua, las dos vías principales de disipación son la degradación microbiológica y la unión a los sedimentos (Giesy y colaboradores, 2000; WHO, 1994). El glifosato no se degrada rápidamente en agua estéril, pero ante la presencia de microflora (bacterias y hongos) en el agua, se descompone en AMPA y, eventualmente, a dióxido de carbono (Rueppel y colaboradores, 1977). Se han informado otras vías metabólicas (Liu y colaboradores, 1991), incluso degradación posterior del AMPA a fosfato inorgánico y metilamina y luego a formaldehído (Cox, 1995; Dinham, 1999; Williams et. al., 2000), y por la vía de la sarcosina a glicina. Ninguno de estos productos se considera que sean herbicidas y no se espera que sean altamente tóxicos para los

organismos acuáticos a las concentraciones que se originarían del uso del glifosato en el campo. La fotodegradación también se puede llevar a cabo bajo condiciones de campo con suficiente penetración de la luz ultravioleta.

Si bien el glifosato es rápidamente removido del agua por la adsorción a los sedimentos y a las partículas de materia suspendidas, puede todavía ser tóxico y biodisponible para organismos que se alimentan por filtración, tales como crustáceos y moluscos, así como para otros organismos que ingieren cantidades significativas de suelo durante su alimentación normal, incluyendo peces, aves que se alimentan en las playas de los ríos, anfibios y algunos mamíferos.

También se ha caracterizado la disipación del glifosato del follaje tratado y de los desechos de las hojas. La mayor parte del glifosato rociado en las plantas penetra en los tejidos de las plantas después de la aplicación, pero otro poco queda disponible para ser arrastrado por las lluvias durante varios días después de la aplicación (WHO, 1994). Si la planta muere como resultado de esta exposición, el glifosato estaría presente en los tejidos muertos y en descomposición. Los residuos de glifosato en los desechos de las hojas se disipan rápidamente con un tiempo de desaparición del 50% (TD₅₀) de 8-9 días en condiciones templadas de los bosques (Feng y Thompson, 1990). También se ha observado una disipación rápida similar en los frutos y en el líquen (Stiltanen y colaboradores, 1981).

1.8 Persistencia del glifosato.

Otra afirmación que se hace con relación al glifosato es que este herbicida se inactiva y degrada rápidamente en el suelo. La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos ha reportado que la vida media del glifosato en el suelo puede ser de hasta 60 días (USEPA, 1999). Esta agencia añade que en estudios de campo los residuos se encuentran a menudo al año siguiente.

A continuación se presentan algunos datos sobre la persistencia del glifosato en distintos ambientes, recopilados por Cox (1995):

- 249 días en suelos agrícolas de Finlandia
- Entre 259 y 296 días en 8 sitios forestales en Finlandia
- Entre 1 y 3 días en 11 sitios forestales en Suecia
- 335 días en un sitio forestal en Canadá
- 360 días en 3 sitios forestales de Canadá

Dos estudios canadienses encontraron que el glifosato puede persistir entre 12 y 60 días en un cuerpo de agua luego de una aplicación directa. Se encontraron residuos de glifosato en los sedimentos de una laguna un año después de su aplicación directa, en Estados Unidos. Estudios hechos en bosques de Canadá sobre la persistencia del glifosato en el suelo, encontraron que en suelos de bosques canadienses, éstos pueden persistir entre 45 y 60 días. Luego de 360 días se encontró una presencia del 6 al 18% de los niveles iniciales, tanto en el suelo como en los residuos vegetales (Bell y colaboradores, 1997).

Se ha encontrado que el AMPA es más persistente que el glifosato. Se han publicado vidas medias para este compuesto de entre 199 y 958 días (WHO, 1994).

Aunque el efecto del glifosato como químico por sí solo ha sido investigado en algunos tipos de suelos, los efectos de los surfactantes y otros aditivos utilizados en las formulaciones de aspersión no han sido investigados en suelos.

Debe destacarse que las condiciones de degradación del glifosato dependen de las características climatológicas a distintas latitudes, siendo su persistencia mayor en climas fríos o templados fríos y menor en climas cálidos o tropicales.

1.9 Conclusiones parciales.

1.8.1. El glifosato es poco móvil en suelos aunque esta propiedad debe entenderse en función de la composición particular de los mismos. Sin embargo, existe escasa información y producción de datos al respecto en nuestro país.

1.8.2. El riesgo de la contaminación de las aguas subterráneas es bajo en condiciones normales de uso del glifosato en la agricultura, excepto en el caso de un derrame apreciable o de otra liberación accidental o descontrolada.

1.8.3. El glifosato puede encontrarse en aguas superficiales cuando se aplica cerca de sus cursos, por efecto de la deriva y escorrentía.

1.8.4. Algunos estudios demuestran que el glifosato puede persistir entre 12 y 60 días en un cuerpo de agua luego de una aplicación directa.

1.8.5. La persistencia del glifosato relevada en suelos varía sensiblemente, del orden de semanas a pocos meses, según se trate de climas templados o cálidos, dependiendo de las características del suelo.

1.8.6. Se advierte la escasez de estudios regionales sobre la materia, por lo cual sería deseable la realización de estudios de caracterización de la movilidad y persistencia en agua y suelos en las diferentes zonas agrícolas de nuestro país.

1.10 Bibliografía.

AEGA1664 Proyecto INTA. *Estudio de la dinámica de los herbicidas Glifosato e Imazapir en distintos suelos de Argentina. Monitoreo de herbicidas en aguas subterráneas y superficiales*. INTA; 2009.

APHA, *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewaters*, American Public Health Association; 1998.

Bell, F. W., R. A. Lautenschlager, R. G. Wagner, D. G. Pitt, J. W. Hawkins, and K. R. Ride. "Motor-manual, mechanical, and herbicide release affect early successional vegetation in northwestern Ontario". *Forestry Chronicle* 1997; 73.

Casabé, N., L. Piola, J. Fuchs, M.L. Oneto, L. Pamparato, S. Basack, R. Giménez, R. Massaro, J.C. Papa and E. Kesten. "Ecotoxicological Assessment of the Effects of Glyphosate and Chlorpyrifos in an Argentine Soya Field". *J Soils Sediments* 2007; 7 (4): 232–239.

- Chaim, A.. “Tecnologia de Aplicacion de Agrotóxicos: Factores que Afetam a Eficiencia e o Impacto Ambiental”. En: Silva CMMS e Fay EF. *Agrotóxicos & Ambiente*. Embrapa Brasil; 2004: 289-317.
- CCME. Canadian water quality guidelines, Ottawa, Ontario. Environment Canada. Canadian Council of Ministers of the Environment. 1989.
- Cox, C. “Glyphosate, Part 2: Human Exposure and Ecological Effects”. *Journal of Pesticide Reform* 1995; 15 (4): 14-20.
- Dinham, B. ““Life sciences” take over”. *Pesticides News* 1999; 44: 7.
- Dos Santos M., J., Siqueira J., Moreira F. “Efectos do glifosato sobre microrganismos simbióticos de soja, em meio de cultura e casa de vegetação”. *Pesq. Agropc. Bras.* 2006; 41 (2): 285–291.
- EHC 159. *Glyphosate*. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria. World Health Organization; 1994.
- Environmental Protection Agency. *Technical Fact Sheets on: Glyphosate*. National Primary Drinking Water Regulations; 1999.
- Feng, J.C., D.G. Thompson and P.E. Reynolds. “Fate of glyphosate in a Canadian forest watershed. I. Aquatics residues and off-target deposit assessment”. *J. Agric. Food Chem.* 1990; 38 (4): 1110-1118.
- Gerritse, Beltrán y Hernández. “Adsorption of atrazine, simazine, and glyphosate in soils of the Gngangara Mound, Western Australia”. *Aust. J. Soil Res.* 1996; 34: 599-607.
- Giesy JP, Dobson S and Solomon KR. “Ecotoxicological Risk Assessment for Roundup Herbicide”. *Rev. Environm. Contam. Toxicol.* 2000; 167: 35-120.
- Haney, R.L. y Senseman, Hons y Zuberer. “Effect of glyphosate on soil microbial activity”. *Proc-S-Weed-Sci-Soc.* 1999; 52: 215.
- Hin CJA, Schenkelaars P, Pak GA. *Agronomic and environmental impacts of commercial cultivation of glyphosate tolerant soybean in the USA*. Centrum voor Landbouw en Milieu: Utrecht; 2001.
- IPCS. *The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2004*. IPCS: Ginebra, Suiza; 2005).
- Liu C-M, McLean PA, Sookdeo CC, Cannon FC. “Degradation of the herbicide glyphosate by members of family Rhizobiaceae”. *Applied Environmental Microbiology* 1991; 57:1799-1840.
- Morillo, Undabeytia y Maqueda. “Adsorption of Glyphosate on the Clay Mineral Montmorillonite: Effect of Cu(II) in Solution and Adsorbed on the Mineral”. *Environ. Sci. Technol.* 1997; 31 (12): 3588–3592.
- Mueller TC, Massey JH, Hayes RM, Main CL, Stewart CN. “Shikimate accumulates in both glyphosate-sensitive and glyphosate-resistant horseweed (*Conyza canadensis* L. Cronq.)”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51: 680-684.
- Peruzzo P, Marino D, Cremonte C, da Silva M, Porta A, Ronco A. “Impacto de pesticidas en aguas superficiales y sedimentos asociado a cultivos por siembra directa”. *Memorias Conferencia Internacional Usos del Agua, Agua 2003*, Cartagena de Indias: 135-142.

- Pesticides Research. *Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and Pesticides*. Documento No. 94, Teknologisk Institut. The Danish Environmental Protection Agency; 2004.
- Piccolo A; Celano, G.; Arienzo, M.; Mirabella, A.; J. “Adsorption and desorption of glyphosate in some european soils”. *Environ. Sci. Health, Part B* 1994; 29: 1105.
- Prata, F., Camponez do Brasil Cardinali V, Lavorenti A., Tornisielo VL; Borges Regitano J. “Glyphosate Sorption and Desorption in Soils with Distinct Phosphorus Levels”. *Scientia Agricola* 2003; 60(1): 175 – 180.
- Rueppel ML, Brightwell BB, Schaefer J, Marvel JT. “Metabolism and degradation of glyphosate in soil and water”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1977; 25: 517-528.
- SENASA. Dirección de Agroquímicos, Productos Farmacológicos y Veterinarios - Coordinación de Agroquímicos y Biológicos. *Listado de Fitoterápicos Registrados*. 2002.
- Sprankle, P., Meggitt, W.F. y Penner, D. “Rapid inactivation of glyphosate in soils”. *Weed Sci.* 1975; 23: 224-228.
- Stiltanen H, Rosenberg C, Raatikainen M, Raatikainen T. “Triclopyr, glyphosate and phenoxyherbicide residues in cowberries, bilberries and lichen”. *Bull of Env Contam and Tox* 1981; 27: 731-737.
- Tooby T. E. (1985). “Fate and biological consequences of glyphosate in the aquatic environment”. En: Gossbard E, Atkinson D. (eds.). *The Herbicide Glyphosate*. Butterworth and Co: London, GB; 1985: 206-217.
- Tsui MTK, Chu LM. “Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors”. *Chemosphere* 2003; 52: 1189-1197.
- WHO. *Glyphosate*. World Health Organization International Program on Chemical Safety. Geneva; 1994.
- Welten, R. "Ecotoxicity of contaminated suspended solids for filter feeders (*Daphnia magna*).” *Archives of Env Contam and Tox* 2000; 39 (3): 315-323.
- Williams GM, Kroes R, Munro IC. “Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans”. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2000; 31: 117-165

CAPITULO 2

USOS EN EL SISTEMA PRODUCTIVO

2.1 Usos del GLIFOSATO en Argentina.

Los herbicidas, y particularmente el glifosato, constituyen el segmento de mayor consumo del mercado Argentino de Fitosanitarios. Las cifras correspondientes al año 2007 muestran que para un mercado total de 254 millones de Kg o litros, los herbicidas implicaron un 78% del total, seguido por el segmento de Insecticidas con casi el 9% (CASAFE, 2009). Se describen a continuación las cantidades de herbicidas con glifosato, en sus diferentes concentraciones y formulaciones, utilizadas en el Mercado argentino durante el año 2007.

Tabla 2.1. Cantidad (en Kg o l) de glifosato en diferentes formulaciones.

Argentina. 2007.

PRODUCTO	CANTIDAD (Kg/l) MERCADO 2007
GLIFOSATO 48%	91.911.911
GLIFOSATO 75%	17.306.235
GLIFOSATO 41%	16.978.250
GLIFOSATO 66%	14.076.228
GLIFOSATO 62%	8.978.600
GLIFOSATO 65%	5.501.630
GLIFOSATO 79%	3.994.716
GLIFOSATO 24% + IMAZETAPIR 2%	3.660.238
TOTAL	162.407.808

Fuente CASAFE (2009)

Este importante consumo de herbicidas, se debe no solo al control de malezas pre y post implantación de un cultivo, sino a la tecnología del Barbecho Químico, como control de malezas para la preservación del contenido hídrico en el suelo, para poder ser utilizado por los diferentes cultivos en la rotación. En términos generales, los cultivos o tecnologías que más cantidad de productos insumen son, en primer lugar el Barbecho Químico (35%), en segundo lugar el cultivo de Soja (31%), en tercero el cultivo de Maíz (9%) y en cuarto lugar la actividad de producción de Frutales de Pepita (4,3%). La mayor proporción de productos utilizados en los cuatro casos son de Clase Toxicológica **IV**, salvo en Frutales de Pepita, y el tipo de producto mayormente utilizado es el grupo de Herbicidas. De la información disponible puede interpretarse que los productos de mayor clase toxicológica, son utilizados en su gran mayoría en economías regionales, como Tabaco, Algodón, Poroto, y actividades como la Horticultura, y producción de Papa. Una mención especial debe hacerse sobre el almacenaje y acondicionamiento de granos cosechados que insumen productos de Clase **Ia, Ib y II** exclusivamente.

A continuación se detallan las cantidades de glifosato y del total de los productos fitosanitarios utilizados, según el tipo de cultivo y actividad por provincia, para el año 2007.

Tabla 2.2. Consumo de glifosato y del total de productos fitosanitarios utilizados en las provincias, según el tipo de cultivo y actividad. Argentina. 2007.

Cultivo / actividad	Glifosato (en Kg o l)	Total fitosanitarios (en Kg o l)	Provincias
BARBECHO QUÍMICO	80.000.000	89.182.526	Áreas de cultivos tradicionales extensivos.
SOJA	59.000.000	78.000.000	Córdoba, Buenos Aires, Santa Fe, extendiéndose hacia Entre Ríos, Santiago del Estero y otras provincias del norte y este
MAÍZ	7.041.741	21.801.450	Córdoba Buenos Aires Santa Fe, La Pampa, extendiéndose a Entre Ríos, Santiago del Estero, Chaco, Salta
PASTURAS	3.396.644	5.554.420	Provincia de Buenos Aires, Córdoba, La Pampa y Santa Fe
TRIGO	3.210.718	9.599.618	Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe
GIRASOL	2.419.764	10.275.725	Buenos Aires, La Pampa, Chaco, Santa Fe y Entre Ríos
FRUTALES DE CAROZO y PEPITA	2.244.696	15.933.113	Río Negro y Neuquén
CÍTRICOS	1.911.194	7.675.216	Entre Ríos, Corrientes, y Misiones Tucumán, Salta y Jujuy
ALGODÓN	1.188.451	2.665.136	Chaco, Stgo. del Estero
CULTIVOS VARIOS	1.868.315	3.403.860	

La producción de soja se ha expandido rápidamente en América Latina en las últimas dos décadas. De 1990 a 2007, la producción de soja aumentó en Brasil de 16 a 61 millones de toneladas y de 12 a 47 millones de toneladas en la Argentina. Asimismo, la producción de soja a gran escala se ha iniciado en el Paraguay y en Bolivia. En

América Latina la soja se cultiva principalmente para la exportación, siendo China y la Unión Europea los mayores importadores de los productos de la soja. Entre 1997 y 2007, la proporción de organismos genéticamente modificados (OGM) de soja respecto al total de la producción aumentó en Argentina de 23% a 95% en y del 2% a aproximadamente el 66% en Brasil. En Latinoamérica, actualmente, con fines comerciales se cultiva únicamente soja GM con la tolerancia al herbicida glifosato la cual se conoce como soja Roundup Ready o soja RR.

El uso de la soja RR ha suscitado muchos debates sobre las consecuencias de la producción sobre la socioeconomía y el ambiente. Los reclamos sobre aspectos negativos han sido numerosos, aunque pobremente fundamentados en evidencias concretas. Contrariamente, es cada vez mayor la evidencia científica que demuestra que los alimentos derivados de cultivos GM son tan adecuados para consumidores humanos y animales como los obtenidos por las prácticas tradicionales de mejoramiento genético (Cerdeira y Duke, 2006; Lundry y colaboradores, 2008; Venneria, 2008). No obstante, existen algunos autores que ponen en duda la bioseguridad de los alimentos transgénicos en general, por considerar que aún no hay pruebas irrefutables sobre su inocuidad o falta de toxicidad (Domingo, 2006). La mayor inquietud originada por el uso de los OGM parece ser actualmente el probable impacto ambiental que eso traería aparejado y el denominado “*flujo transgénico involuntario*” (Cerdeira y Duke, 2006; Magaña-Gómez y de la Barca, 2009).

En la última década, la Argentina ha asumido un papel de liderazgo en la producción de cultivos GM en América Latina. Aunque la política en esta materia no ha sido sostenida, la superficie cultivada con variedades transgénicas de soja, maíz y algodón aumentó rápidamente desde 1998 y las solicitudes de ensayos de cultivos GM comprendieron una variedad de especies. La evaluación de impacto ambiental debería acompañar cualquier ensayo de nuevas tecnologías, pero es especialmente importante en los relacionados con biotecnología agrícola. La Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) creada en 1991 y dependiente de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación (SAGPyA), se encarga de regular la introducción y liberación al ambiente de organismos transgénicos. La mayoría son cultivos y, en unos pocos casos, se trata de vacunas de uso veterinario. La normativa está basada en las características del OGM y en los riesgos que podrían derivar de su utilización. Presta especial atención a los aspectos relacionados con el ambiente, la producción agropecuaria y la salud pública. El permiso de ensayo de OGM a campo o en condiciones controladas de invernáculo y laboratorio tiene en cuenta las características del organismo, las del sitio donde se realizará y las condiciones del ensayo. El control posterior está a cargo del Instituto Nacional de Semillas (INASE) y del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA).

El mejoramiento convencional de los cultivos, mediante el cruzamiento de plantas o la obtención de mutaciones y la selección, no fue utilizado para la soja GM porque el rasgo deseado se introdujo a través de métodos biotecnológicos con la incorporación directa de una construcción de ADN, que contiene un gen que le confiere a las plantas de cultivo la característica “RR”. El RR, rasgo obtenido por esta vía, luego ha sido transferido por métodos de mejoramiento tradicional a una amplia gama de variedades adaptadas a las condiciones locales. Por lo tanto, la diversidad genética de soja GM no es necesariamente diferente a la de la soja convencional.

2.2 Impactos económicos del sistema productivo.

No existen pruebas contundentes que demuestren que los rendimientos de la soja GM difieren de los de la soja convencional. Se han registrado diferencias que pueden ser tanto positivas o negativas, y estas diferencias generalmente responden a la base genética de las variedades receptoras y a las condiciones climáticas o de manejo.

La coexistencia de soja GM y convencional en los sistemas de producción es técnicamente posible si se toman las medidas adecuadas para reducir al mínimo la polinización cruzada, la deriva de herbicidas y la mezcla de soja GM y convencionales durante las operaciones sobre el terreno y en las distintas etapas de la postcosecha. La coexistencia en el campo es fácil de lograr porque la soja es fundamentalmente autógama. Los niveles promedio de cruzamiento entre plantas es del orden del 1% y se hace cercano a cero cuando la distancia entre plantas supera los 2.5 m. Esto implica que la probabilidad de dispersar la soja GM por la vía del polen fuera de los campos agrícolas es muy pequeña.

Potencialmente, el impacto ambiental de los herbicidas podría ser menor con el cultivo de la soja RR si se lo compara con el provocado por su uso en el cultivo de la soja convencional. Los datos de las principales zonas de cultivo de soja de la Argentina (Norte de Buenos Aires - Sur de Santa Fe), muestran diferencias sustanciales en el impacto ambiental de los herbicidas entre los sistemas de producción de soja convencional y los de labranza cero. Mientras que algunos estudios muestran que, cuando se considera cada sistema de labranza individualmente, el impacto de herbicidas aumenta al utilizar Soja RR debido, principalmente, al aumento de los índices de aplicación de glifosato; otros estudios no encontraron diferencias de este tipo cuando analizaron la producción total de la Argentina. Esta discrepancia sugiere que se necesitan más estudios del uso de herbicidas en ambos sistemas de producción para resolver la validez del patrón observado.

Existen varias razones para explicar porqué la Argentina aumentó el impacto ambiental de los herbicidas con el cultivo de la soja RR. Uno de ellos es que el efecto acumulado a través del tiempo de la aplicación de glifosato, ha seleccionado malezas que soportan mayores dosis por lo que el aumento gradual de la ineficacia de control ha estimulado a los agricultores a aumentar las aplicaciones y las dosis de glifosato en soja RR para lograr controles agronómicamente aceptables. Asimismo, el sinergismo existente entre la soja RR y la incorporación del sistema de cultivo con labranza cero, puede haber estimulado aún más el uso de herbicidas. Cabe señalar que la mayoría de los factores que podrían conducir a incrementar la tasa de aplicación de herbicidas en la soja RR, también se aplican a los cultivos convencionales. Los herbicidas de amplio espectro, especialmente el glifosato, utilizado como herbicida pre-emergente del cultivo, son un componente importante del control de las malezas en la soja convencional y fueron muy utilizados antes de la aparición de los cultivos RR. Las malezas pueden también desarrollar resistencia a los herbicidas en los cultivos convencionales y en las prácticas de labranza cero que se introdujeron en Brasil y Argentina, independientemente de los cultivos transgénicos.

2.3 Adopción de la tecnología de la soja transgénica tolerante al glifosato.

La introducción de las prácticas de cultivo con labranza cero ha tenido éxito en Brasil y Argentina para reducir la erosión del suelo, para sostener e incrementar su calidad y para mejorar los balances de agua en el perfil. Por otra parte, estas prácticas reducen la maquinaria necesaria para cultivar, el tiempo de trabajo, y el uso de insumos exceptuando el uso de los herbicidas. Sin el laboreo del suelo las malezas carecen del control mecánico, por lo que los controles químicos se vuelven imprescindibles para facilitar la producción. La disponibilidad de herbicidas totales o de amplio espectro ha sido la base para la adopción generalizada del sistema de labranza cero en todo el mundo.

Antes de la introducción de los cultivos GM, los herbicidas de amplio espectro se usaban en preemergencia o pre-siembra del cultivo, pero con la soja RR, el glifosato puede ser aplicado en forma post emergente sin producir daño al cultivo y permitiendo la aplicación acorde al grado de enmalezamiento observado. Antes de la introducción de los OGM se practicaba la labranza cero a gran escala en ambos países, pero no cabe duda que la introducción de los cultivos GM ha facilitado la utilización del sistema de labranza cero y permitido su expansión.

El monocultivo de la soja o de cualquier otra especie de cultivo agrícola puede traer dificultades en el largo plazo. El uso de secuencias de cultivos distintos o de rotaciones de cultivos depende de la predisposición cultural, de la disponibilidad de los cultivos y de los costos de oportunidad. Cuando los cultivos alternativos generan menores márgenes, el incentivo para salir de un sistema de monocultura será muy bajo. Si los beneficios netos obtenidos a partir del uso de la soja RR son superiores al de los cultivos de soja convencionales, el estímulo para cultivar soja como monocultivo sería mayor en soja RR que en la soja convencional. La disponibilidad de la soja RR no es el determinante de la escala de la agricultura, ni tampoco lo es para la práctica del monocultivo de soja. En el pasado, en la Argentina, varios cultivos convencionales, como el trigo y el maíz fueron monoculturas que ocupaban grandes extensiones.

Sobre la base de la evaluación del desempeño agroecológico de la soja RR y la convencional en la Argentina y Brasil, es recomendable poner énfasis en cuestiones relacionadas con la escala o el tipo de prácticas de cultivo (es decir, de monocultivo, de cultivo a gran escala) o la expansión de la producción de soja en zonas ambientalmente sensibles. Estas cuestiones no pueden ser inequívocamente asociadas con la soja GM, no obstante, son muy importantes para el debate sobre la sustentabilidad de la producción en general y de la soja. También, los efectos ambientales de la construcción de la propia soja GM, es decir de la variedad de la soja y de la secuencia genética que le confiere el carácter resistente al glifosato, parecen tener poco para el debate sobre el impacto ecológico. La coexistencia de los cultivos GM y de los convencionales en las cadenas de producción de soja puede lograrse tomando las medidas adecuadas. Es recomendable centrar el debate sobre la soja GM y convencional en los sistemas agrícolas considerando el impacto de los herbicidas en el largo plazo, específicamente en relación con el aumento de tolerancia y la aparición de resistencia a los herbicidas en la maleza.

2.4 Impacto ambiental de los agentes de protección en cultivos GM y convencionales de soja.

Los productos fitosanitarios pueden afectar el ambiente de diversas maneras, por lo que para evaluar sus efectos es necesario cuantificarlos específicamente y jerarquizarlos. En este sentido, la cantidad de productos fitosanitarios aplicados en el campo no es un reflejo fiel de su impacto ecológico, ya que además se debe considerar la toxicidad de cada uno.

Cada agente de protección de los cultivos tiene una toxicidad particular asociada a la cantidad de ingrediente activo y a la carga ambiental que se aplican. Además, los tensioactivos utilizados para aplicar estos productos fitosanitarios afectan su impacto ecológico de distintos modos. Aquí se presentan dos métodos utilizados para comparar el impacto ambiental de productos fitosanitarios en la Argentina: el Cociente de Impacto Ambiental (EIQ - The Environmental Impact Quotient, Kovach y colaboradores, 2008) y un sistema de lógica difusa (Ferraro y colaboradores, 2003). El EIQ es un indicador universal ampliamente utilizado para evaluar y comparar el impacto ambiental de la aplicación de productos fitosanitarios (Kovach y colaboradores, 2008). El EIQ se calcula con una ecuación que contiene diversos componentes que estiman el impacto de los agentes de protección de los cultivos sobre los trabajadores agrícolas, los consumidores de productos agrícolas y en los peces, aves, abejas y los insectos beneficiosos. El índice contiene los siguientes elementos: la absorción cutánea y toxicidad para los mamíferos, la toxicidad para peces, el potencial de lixiviación, el potencial de pérdida superficial, la toxicidad para aves, la vida media en el suelo, la toxicidad para abejas y artrópodos beneficiosos y la vida media en la superficie de la planta. A cada ingrediente activo que forma parte de una formulación plaguicida se le asigna un valor de EIQ. Para obtener el valor de campo para el EIQ, la tasa de aplicación de cada uno de los ingredientes en el agente se multiplica por el EIQ correspondiente a la formulación.

EIQ de muchos de los agentes de protección de los cultivos ha sido evaluado y se actualiza periódicamente sobre la base de datos de los EE.UU. (Kovach y colaboradores, 2008). Como los paisajes rurales, las prácticas agrícolas y climas de EEUU difieren de los de Argentina, el valor de EIQ asociado con los productos agroquímicos aplicados en nuestro país puede ser ligeramente diferente a de los controles aplicados en los EE.UU. En los climas tropicales, y templado cálidos, las temperaturas más altas y las actividades microbianas aceleran la descomposición de los productos fitosanitarios, en relación con los climas templados y templado-fríos provocando la reducción del impacto ambiental a largo plazo (Racke y colaboradores, 1997). Sin embargo, se llegó a la conclusión de que los agentes de protección de cultivos en ambientes tropicales, no muestran ningún comportamiento singular en comparación con los de climas más templados (Racke y colaboradores 1997; Solomon y colaboradores, 2007). Dado que no existe información disponible sobre los valores de EIQ para sistemas de producción de Argentina, se presentan evaluaciones hechas por Bindraban y colaboradores (2009).

En la Tabla 2.1 se presentan valores de campo EIQ para los diferentes sistemas de producción de soja en la Argentina. Para los agentes utilizados en la soja argentina, el valor de EIQ glifosato es el menor, mientras que el de clorpirifos, un insecticida organofosforado, es el más alto. Debido a que tanto en la soja RR y la convencional se practica la labranza cero, la tasa de aplicación de glifosato es muy alta en comparación

con la aplicación de otros tipos de agroquímicos (Tabla 2.1). Esto lleva a que el EIQ de campo para la soja en general sea elevado a causa del glifosato. Además, se puede observar que la aplicación del sistema de la labranza cero coincidió con un aumento en el acumulado EIQ campo, independientemente del tipo de cultivo de soja.

Tabla 2.1: Valores de EIQ de los agroquímicos aplicados en los sistemas de producción de soja de la Argentina, Valor de EIQ específico y el valor acumulado EIQ de campo.

EIQ CAMPO					
Ingrediente activo	EIQ valor ¹	Labranza cero		Labranza convencional	
		Soja convencional	Soja RR	Soja convencional	Soja RR
Insumos					
Haloxifop	25.2	2.4	0	2.4	0
2.4 D	23	6.8	6.8	0	0
Imazetapir	27	2.7	0	2.7	0
Glifosato	15	29.4	51.5	0	36.8
Cipermetrina	18	0.4	0.4	0.4	0.4
Clorpirifos	44	12.5	12.5	12.5	12.5
EIQ Acumulad a campo		54.3	71.3	18.1	49.8
Producto					
Trifloxistrobin	31	0	2.0	0	2.0
Ciproconazol	37	0	0.9	0	0.9
Haloxifop	25.2	2.4	0	2.4	0
Metsulfuron	17	0.7	0	0.7	0
Dicamba	28	1.6	0	1.6	0
2.4 D	23	6.8	6.8	0	0
Imazetapir	27	2.7	0	2.7	0
Glifosato	15	29.4	58.9	0	44.2
Metribuzin	23	8.2	0	8.2	0
Cipermetrina	18	1.3	1.3	1.3	1.3
Clorpirifos	44	12.5	12.5	12.5	12.5
Endosulfan	42	8.8	8.8	8.8	8.8
EIQ Acumulado a campo		74.6	91.3	38.4	69.8

¹ Basado en Kovach y colaboradores (2008)

² No se dispone de EIQ valor para haloxifop, un valor medio de los herbicidas fue tomada.

Una manera alternativa de evaluar el impacto ambiental de los agroquímicos es el uso de sistemas de lógica difusa. El sistema de lógica difusa utilizado para evaluar el impacto ambiental de los agroquímicos fue desarrollado por Ferraro y colaboradores (2003) para evaluar la sustentabilidad ambiental de los sistemas de cultivo en la Argentina. En este estudio, además del impacto ambiental de los agroquímicos se incluyeron el consumo de energía y el impacto de los sistemas de labranza del suelo. En el presente informe, sólo se presenta el impacto de los agroquímicos.

El sistema de lógica difusa tiene todas las hipótesis, las reglas de inferencia y criterios de decisión definidos matemáticamente. En el actual sistema de lógica difusa, estos criterios se basaron en las siguientes pautas. Para cada producto usado (insecticidas, herbicidas y fungicidas), se calculó un valor en una escala adimensional entre 0 (impacto absolutamente inaceptable) y 1 (impacto totalmente aceptable). Este valor se calculó de acuerdo a la decisión expresada a través de modelos matemáticos. Estas funciones matemáticas definen la naturaleza difusa de los indicadores que describen el grado en que ocurra un suceso, pero no si se producirá. Las funciones matemáticas pueden tomar cualquier valor del intervalo [0-1], y que se define mediante el establecimiento de las correspondientes calificaciones de inaceptable (0) y aceptables (1) para cada una de las variables de entrada. Lo aceptable y lo inaceptable para los niveles de las variables de entrada y la forma de las funciones matemáticas reflejan los conocimientos disponibles en la literatura sobre la influencia de la utilización de los agentes de protección de los cultivos en el ambiente. El indicador de impacto de los agentes de protección de los cultivos utilizado incluye tres variables de entrada que describen la toxicidad y la cantidad de ingredientes activos utilizados en cada uno de los campos: (1) la dosis letal 50 oral aguda para ratas (mg de ingrediente activo /1000 g de peso de ratas), (2) en contacto con dosis letal 50 aguda para las abejas (g ingrediente activo / abeja) y (3) la dosis aplicada (g ingrediente activo / ha) para cada aplicación de plaguicidas.

Los resultados de la lógica difusa para los agroquímicos usados en los sistemas de producción de soja argentina sugieren que el uso del insecticida clorpirifos, un organofosforado que tiene un fuerte impacto sobre los mamíferos y los insectos, afecta el índice general con valores cero o cercano a cero (Tabla 2.2). Un valor índice de cero sugiere un alto impacto ambiental. Cuando el impacto de clorpirifos se excluye del análisis, el índice general de todos los sistemas se acerca a 1, indicando un menor impacto ambiental. El índice general, sin incluir al clorpirifos, es menor en la soja RR que para la soja convencional y también es inferior en los campos en que se siembra con labranza cero respecto a los sembrados usando la labranza convencional.

Tabla 2.2: Resultados de la lógica difusa del uso de agro-químicos en sistemas de producción de soja argentina (*Escala relativa, donde 0 corresponde al impacto ambiental más elevado y 1 al menor impacto ambiental*)

	Labranza cero		Labranza convencional	
	Soja convencional	Soja RR	Soja convencional	Soja RR
Nivel de insumos bajo				
Índice para mamíferos (1)	0.147	0.121	0.366	0.278
Índice para insectos (2)	0.000	0.000	0.000	0.000
Índice conjunto	0.015	0.012	0.037	0.028
Índice conjunto excluyendo al clorpirifos	0.714	0.683	0.939	0.841
Nivel de insumos alto				
Índice para mamíferos (M)(1)	0.000	0.000	0.000	0.000
Índice para insectos (I)(2)	0.000	0.000	0.000	0.000
Índice conjunto (P)	0.000	0.000	0.000	0.000
Índice conjunto excluyendo al clorpirifos	0.685	0.646	0.907	0.704

(1) 0= mayor impacto (toxicidad equivalente a una dosis aplicada igual a 200 g ia / ha de monocrotofos - un insecticida organofosforado con una muy alta toxicidad para aves y mamíferos), 1 = menor impacto (no se aplican agroquímicos).

(2) 0= mayor impacto (toxicidad equivalente a una dosis aplicada igual a 234 g ia / ha de clorpirifos - un insecticida organofosforado con una muy alta toxicidad para los insectos), 1 = menor impacto (no se aplican agroquímicos).

Los resultados del EIQ y del sistema de lógica difusa son comparables entre sí en el sentido de que ambos enfoques sugieren que, el cambio de agricultura convencional a la labranza cero y un cambio de convencional a la soja RR, aumenta el impacto ambiental de los herbicidas. Además, ambos enfoques sugieren que un cambio de convencional a la labranza cero tiene un efecto mayor sobre el impacto ambiental de productos fitosanitarios que un cambio de convencional a la soja RR.

Las diferencias en los resultados entre EIQ y la lógica difusa están relacionadas con las relaciones matemáticas entre la toxicidad de plaguicidas y los valores de entrada. El EIQ es más sensible a la tasa de aplicación que el sistema de lógica difusa. El EIQ de campo incrementa su valor en relación con la variación del agente que se aplica en mayor cantidad (glifosato).

La lógica difusa es más sensible a la toxicidad intrínseca del producto aplicado por lo cual el uso de un órganofosforado con alta toxicidad como el clorpirifos, afecta significativamente el índice de impacto ambiental y explica por qué los insecticidas aparecen con un impacto más elevado que los herbicidas. Existen otras diferencias entre

las dos formas de estimar el impacto ambiental de los agentes químicos, ya que a diferencia de la lógica difusa, que solo considera toxicidad aguda para los insectos y mamíferos, también incluye los efectos sobre los artrópodos beneficiosos, pájaros, los consumidores y los trabajadores agrícolas

Brookes & Barfoot (2006) realizaron una evaluación similar para la soja RR y convencional en la Argentina, utilizando la aproximación del EIQ. Si bien su estudio también reconoce el aumento en el uso de herbicidas debido al sistema de labranza cero, y su consecuente incremento del EIQ, la comparación entre el impacto ambiental de la soja RR y la soja convencional, sugiere que se produjo una pequeña disminución en el valor del EIQ campo cuando se incorporó la soja RR al sistema de producción. Esto contrasta con los resultados que se han descrito anteriormente. Si bien el valor del EIQ de campo en la soja convencional de los datos del cuadro presentado es comparable al de los valores del trabajo de Brookes y Barfoot (2006), los de la soja RR son mayores. La razón principal de esto es que esos autores utilizaron para sus cálculos valores para las dosis de aplicación a campo de glifosato y 2,4 D más bajos. Las fuentes de los datos utilizados por Brookes y Barfoot (2006) son diferentes y supuestamente, los datos son válidos para todas las zonas de cultivo de soja de Argentina, mientras que los datos que se utilizaron para los cálculos presentados en el cuadro son representativos sólo de la principal zona de cultivo de soja argentina, donde la agricultura es generalmente más intensa con mayores ingresos.

2.5 Antecedentes sobre la toxicidad ambiental del glifosato y de otros agroquímicos.

El valor del EIQ del glifosato es bajo en comparación con otros productos fitosanitarios utilizados en la soja (Tabla 2.2). Entre los 130 herbicidas para los que el valor del EIQ ha sido evaluado por Kovach y colaboradores (2008), el glifosato ocupa en una serie ordenada, el lugar 110, lo que indica que tiene un bajo impacto ambiental por unidad de ingrediente activo respecto de la mayoría de los herbicidas analizados. Este valor relativamente bajo resulta de los estudios que demostraron que el glifosato tiene una baja toxicidad para los peces, las aves, los mamíferos y los invertebrados, así como una baja persistencia en los suelos y en las plantas (Grossbard y Atkinson, 1985; Freedman, 1991; Henry y colaboradores, 1994), en comparación con otros agentes de protección de los cultivos. Sin embargo, existen estudios científicos que muestran efectos perjudiciales del glifosato sobre la ecología o mamíferos. Por ejemplo, las dosis normales de aplicación de glifosato y sus tensioactivos afectan el crecimiento de las lombrices de tierra (*Aporrectodea caliginosa*) (Springett y Gray, 1992). Aplicaciones de la dosis máxima recomendada de los tipos de formulaciones comerciales de glifosato presentes en aguas superficiales pueden reducir la supervivencia de los anfibios (ranas y renacuajos) (Relyea, 2005). Este ítem será desarrollado *in extenso* en otro capítulo.

El resultado de una revisión de los impactos en la salud humana del glifosato por Williams y colaboradores (2000) indica que no hay razones para considerar que el glifosato representa un riesgo para la salud humana en las condiciones normales de uso. Asimismo, estudios hechos sobre las personas que aplicaban herbicidas en EE.UU. y que fueron expuestos al glifosato muestran que no tendrían mayor probabilidad de contraer cáncer que el resto de la población (De Roos y colaboradores, 2005). Sin embargo, estas conclusiones serán comparadas con otras evidencias experimentales en una sección *ad-hoc* de este mismo informe.

Al parecer, el producto de la degradación del glifosato, el ácido aminometilfosfórico (AMPA) es menos tóxico aún que el glifosato. Por este motivo en los Países Bajos no hay límites para las concentraciones de AMPA en las aguas subterráneas o las aguas superficiales existentes (CTGB, 2009).

2.6 Biotipos de malezas resistentes a los herbicidas en la soja.

La adopción masiva de los cultivos RR modificados genéticamente (soja, algodón, maíz y remolacha azucarera), en algunas regiones de los EE.UU. dio lugar a un uso casi exclusivo de glifosato para el control de malezas en grandes áreas. En consecuencia, en las regiones donde dominan los cultivos RR, las malezas han evolucionado hacia formas con resistencia al herbicida glifosato (Powles, 2008). También en América del Sur han aparecido una serie de biotipos de malezas que evolucionaron generando formas con resistencia al glifosato (Tabla 2.3). Entre ellas, malezas difíciles de controlar, tales como *Sorghum halepense* en Argentina, *Lolium multiflorum*, tanto en Brasil como en Argentina (Christoffoleti y colaboradores, 2008), y la *Euphorbia heterophylla* en Brasil, que presenta resistencia múltiple, a glifosato, a los inhibidores ALS o PPO. Se prevé que otras malezas podrán adquirir resistencia durante los próximos años debido a la gran difusión de los cultivos RR entre los agricultores en América Latina (Puricelli y Tuesca, 2005; Powles, 2008). El desarrollo continuo de biotipos de malezas con mayor tolerancia a los herbicidas puede conducir a un escalamiento hacia mayores tasas de aplicación de herbicidas. Hay una tendencia en los agricultores brasileños, y probablemente, también en otros agricultores de la región, hacia el aumento de las tasas de aplicación de glifosato en respuesta a cambios en las comunidades de malezas hacia un aumento de tolerancia a los herbicidas de amplio espectro (Cerdeira y colaboradores, 2007). Esta tendencia a exacerbar el impacto ambiental de glifosato aplicado en la soja GM es un escenario probable considerando las altas tasas observadas en aplicación de soja RR en la Argentina (Tabla 2.1).

Algunos biotipos de malezas también pueden desarrollar resistencia a los herbicidas utilizados en relación con las nuevas líneas de soja GM. La resistencia contra herbicidas de inhibición ALS, ya es un fenómeno común entre las malezas que evolucionaron en los cultivos convencionales, en el pasado (Tabla 2.3). En todo el mundo, muchas malezas han demostrado una capacidad de desarrollar resistencia contra los inhibidores ALS (Heap, 2008). La evolución de la resistencia a los inhibidores PPO (por ejemplo, el herbicida glufosinato de amonio, que produce la inhibición de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa) es rara en Sud América, pero en los EE.UU ya se han registrado varios biotipos (Heap, 2008).

Como las malezas son seleccionadas hacia biotipos resistentes a las aplicaciones de glifosato, las ventajas agronómicas de cultivar soja RR puede desaparecer. En ese caso, los agricultores pueden aplicar métodos de control de malezas de la soja convencional, o adoptar uno de los sistemas previstos en el desarrollo de las nuevas líneas de soja GM con tolerancia a herbicidas distintos del glifosato. La evolución de biotipos de malezas resistentes al glifosato, por lo tanto, es visto como una amenaza importante para la continuación del uso de la soja RR (Christoffoleti y colaboradores, 2008; Cerdeira y colaboradores, 2007). El desarrollo de biotipos resistentes, también limita el número de opciones de control químico de malezas a disposición, tanto de los agricultores convencionales, como de los que utilizan cultivos GM. Por ejemplo, las

malezas resistentes al glifosato pueden hacer inoperante el control de malezas pre-emergentes del cultivo en los sistemas convencionales. La pérdida de la eficacia de los herbicidas es un fenómeno preocupante, ya que el desarrollo de nuevos productos es muy costosa y un producto nuevo puede tardar mucho en ser aprobado para su uso o simplemente no ser aprobado, mientras que al mismo tiempo se observa una dependencia creciente de la agricultura en los herbicidas, relacionada principalmente con las prácticas de labranza cero.

Tabla 2.3: Especies de malezas con biotipos resistentes a glifosato, a los inhibidores de ALS o inhibidores de PPO en la Argentina, Brasil y Paraguay (Heap, 2008; Vila.Aiub, 2008).

Herbicidas	Argentina	Brasil	Paraguay
Glifosato	<i>Lolium multiflorum</i>	<i>Conyza canadensis</i>	<i>Digitaria insularis</i>
	<i>Sorghum halepense</i>	<i>Conyza bonariensis</i>	
		<i>Digitaria insularis</i>	
		<i>Euphorbia heterophylla</i> ¹	
		<i>Lolium multiflorum</i>	
Inhibidores de ALS	<i>Amaranthus quitensis</i>	<i>Bidens pilosa</i>	<i>Euphorbia heterophylla</i>
		<i>Bidens subalternans</i>	
		<i>Cyperus difformis</i>	
		<i>Euphorbia heterophylla</i> ¹	
		<i>Fimbristylis miliacea</i>	
		<i>Parthenium hysterophorus</i>	
		<i>Raphanus sativus</i>	
	<i>Sagittaria montevidensis</i>		
Inhibidores de PPO (ej. glufosinato de amonio)		<i>Euphorbia heterophylla</i> ¹	

¹ También incluye múltiples biotipos resistentes

La clave para evitar o manejar los biotipos de malezas resistentes a los herbicidas en particular es la diversificación de los sistemas de manejo. El cultivo de la soja convencional se asocia con un régimen de aplicación de herbicidas distinto del de la soja RR y por lo tanto, podría contribuir a una diversificación del control de malezas resistentes al glifosato. Con el lanzamiento de las líneas de soja LL, óptima GAT y CV con tolerancia a herbicidas distintos del glifosato, abriría nuevas oportunidades para rotar el uso de herbicidas en la soja. La inclusión de otros métodos no químicos de control de malezas, tales como el control mecánico mediante labores culturales del suelo, podrían también contribuir con la diversificación del manejo de las malezas. Sin embargo, el control mecánico entra en conflicto directo con los objetivos de la práctica de labranza cero.

La rotación de cultivos normalmente resulta en una drástica diversificación del manejo de las malezas. Las rotaciones de los cultivos también pueden contribuir con la sustentabilidad de la producción agrícola en otras formas no analizadas aquí.

2.7 Las prácticas de labranza y la soja RR.

El uso de soja GM o RR con tolerancia a herbicidas de amplio espectro frecuentemente está vinculado a la aplicación de sistemas de labranza de suelo conservacionista. La *labranza conservacionista* es un término genérico para las técnicas de cultivo que implican la aplicación de reducidas o nulas técnicas de laboreo del suelo que promueven la acumulación de carbono en el suelo y aumentan la cobertura superficial del mismo por la acumulación de residuos vegetales. Las prácticas de labranza conservacionista se han adoptado con éxito en muchas partes del mundo, especialmente, en los sistemas de producción de granos de las zonas sensibles a la erosión del suelo. Sin embargo, las labranzas son necesarias para el cultivo de suelos que se compactan fácilmente y se densifican. La adopción de las prácticas de labranza conservacionista, resultan en diversos beneficios agronómicos, ambientales y económicos. En este sentido, se ha documentado que reducen los riesgos de erosión del suelo, tanto la eólica como la hídrica. La erosión de los suelos no sólo degrada las tierras agrícolas, también implica *externalidades* que afectan la salud ambiental y humana (Pimentel, 2006). La labranza conservacionista, a menudo tiene un efecto positivo en el balance del agua útil del suelo y puede contribuir a mejorar las estructuras física y biológica del suelo (Benckiser, 1997; Kladviko, 2001; Holanda, 2004; Bolliger y colaboradores, 2006).

El uso de los sistemas de labranza conservacionista es promovido como una manera de contribuir con las reducciones en la emisión de carbono por la agricultura, y de este modo también reducir los problemas del calentamiento global. En este sentido el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) estima que el cambio de los sistemas de labranza convencional a la labranza cero en los sistemas agrícolas podría conducir a un almacenamiento anual promedio de 300 kg de carbono por ha, mientras que la conversión a sistemas de labranza del suelo reducida podría almacenar solo unos 100 kg de carbono por ha y año. Estas cifras de almacenamiento están cuestionadas por algunos científicos, que a diferencia de los anteriores, analizaron la dinámica del carbono incluyendo estratos de suelo > 30 cm (Baker y colaboradores, 2007; Blanco-Canqui y Lal, 2008). Es posible que el efecto del cambio en el sistema de labranza sobre la acumulación de carbono dependa de las propiedades del suelo, condiciones climáticas y uso de la tierra. En general, los niveles de carbono del suelo en los sistemas de cultivo están muy por debajo de los encontrados en las áreas naturales. Luego, el almacenamiento del mismo en el suelo resultante de los cambios en los sistemas de labranza, o por el abandono del cultivo, desaparecen rápidamente cuando los suelos son cultivados con sistemas de labranza convencional (Follet, 2001).

En general, se considera a la labranza conservacionista como un método clave para lograr sistemas agrícolas más sustentables y se ha aplicado en una amplia gama de entornos biofísicos y socioeconómicos (Goedert, 1983; Bolliger y colaboradores, 2006; Jantalia y colaboradores, 2007; Calegari y colaboradores, 2008). En este aspecto el sistema de labranza cero es la que presenta la mayor importancia para la conservación para los cultivos anuales, por ejemplo, la soja, el trigo o el maíz. Desde la década de 1980, los sistemas de la labranza cero han sido rápidamente adoptados, en respuesta a graves problemas de erosión del suelo (Goedert, 1983). El ahorro de combustible, maquinaria y mano de obra se convirtieron en factores de inducción importantes para que los agricultores optaran por la adopción de la labranza cero. Por los años 1970 y 1980, el uso de la labranza cero se propagó a través del sur de los Estados del Brasil. En la década de 1990, también la región del Cerrado experimentó una muy rápida adopción

de la labranza cero (Bolliger y colaboradores, 2006). En 2006, en la región del Cerrado había más de 6 millones de hectáreas cultivadas con la labranza cero, cubriendo casi la mitad de la superficie de los cultivos anuales. Asimismo en Brasil, la totalidad de hectáreas bajo este sistema de labranza acumulaba en el mismo período 25,5 millones de hectáreas (Federação Brasileira de Plantio Direto, 2009). En Argentina, las primeras experiencias con la labranza cero comenzaron en el decenio de 1960 (Panigatti, 1998). Desde la introducción de la soja RR, el crecimiento de la labranza cero en las pampas ha sido impulsado por técnicos, así como los factores económicos. En 2005 en la Argentina había 13,2 millones de hectáreas de soja, lo que equivalía a 87% del total de superficie de soja (Brookes y Barfoot, 2006).

El comportamiento agronómico y los beneficios ambientales de las técnicas de labranza cero observados en todo el mundo (el control de la erosión, la mejora de balance hídrico, el ahorro de combustible y la maquinaria) se aplican también para América Latina en general (Micucci y Tabaoda, 2006; Bolliger y colaboradores, 2006; Jantalia y colaboradores, 2007). Las diferencias en el rendimiento de grano de la soja bajo la labranza cero y la labranza convencional tienden a ser pequeñas (Tuesca Puricelli, 2005). Sólo cuando la disponibilidad de agua es baja, la soja cultivada con el sistema de labranza cero tiende a producir mayores rendimientos (Buschiazzi y colaboradores, 1999). La disponibilidad de agua en el suelo al momento de la siembra no suele coincidir con la plena capacidad de almacenamiento del suelo (Sinclair y colaboradores, 2007). La labranza cero reduce la evaporación del suelo por la eliminación de rugosidad de superficie (superficie de evaporación) causada por la labranza y por la acumulación de residuos, lo que también reduce la escorrentía y aumenta la infiltración del agua. Un gran cuerpo de literatura brasileña, revisado por Bolliger y colaboradores (2006), de hecho indica que los niveles de carbono en los suelos bajo labranza cero están por encima de los valores registrados para las tierras cultivadas de forma convencional. Por ejemplo, en los suelos típico del Cerrado de Brasil, se perdieron 10 toneladas de carbono del primer metro del perfil en el período de 20 años, desde que la tierra con la vegetación nativa fue cultivada utilizando el sistema de la labranza cero, y en cambio se perdieron 30 toneladas de carbono cuando la conversión se hizo utilizando el sistema de la labranza convencional (Jantalia y colaboradores, 2007).

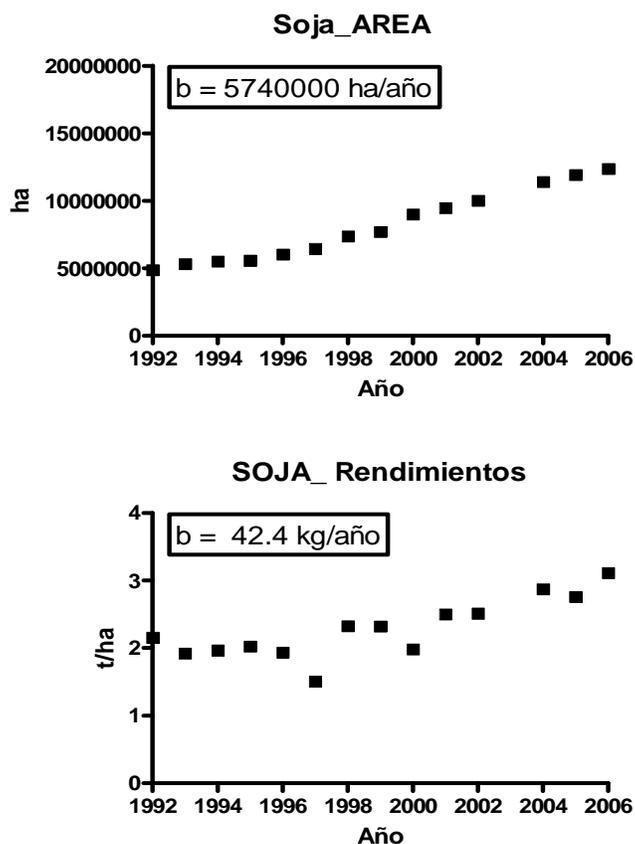
La labranza cero no sólo tiene efectos positivos sobre la sostenibilidad de la agricultura. En este sentido, en Brasil por ejemplo, la labranza cero ha sido asociada con la compactación del suelo, una mayor abundancia de plagas y enfermedades por la acumulación de los residuos, y una aumento de la acidez del suelo, por la dificultad de encalar para corregir el pH (Bolliger y colaboradores, 2006). Dependiendo de tipo de suelo, clima y uso de la tierra, estos inconvenientes son más o menos importantes. Por otra parte, un cambio de labranza convencional a la labranza cero tiene un gran impacto en la abundancia de malezas. Esto está bien documentado en las Pampas de Argentina (Ghersa y Martínez-Ghersa, 2000; De la Fuente y colaboradores, 2006). En un nivel diferente, la labranza cero puede permitir la expansión agrícola a tierras que antes se consideraban no aptas para el cultivo debido a la labranza y problemas de erosión, como en los suelos en las laderas y los humedales.

Se ha postulado frecuentemente, que la rápida adopción de la soja RR fue impulsada por la gran aceptación que tuvieron los sistemas de labranza cero en los cultivos de soja (Christoffoleti y colaboradores, 2008; Cerdeira y colaboradores, 2007; Cerdeira y Duque, 2006; Brookes & Barfoot, 2006; Trigo y Cap, 2003). La Soja RR

facilita la aplicación de sistemas como la labranza cero ya que las aplicaciones de glifosato permiten controlar las malezas y así reducir los controles mecánicos y aumentar la cobertura del suelo con residuos de la planta. Esto también es válido para las líneas de soja modificadas genéticamente prontas a ser liberadas al mercado, que ampliarían la gama de resistencia a herbicidas de amplio espectro. En la Argentina, en 2005, 13,2 millones de hectáreas de soja (el 87% del total de 15,2 millones de hectáreas) fueron cultivados con soja RR mediante la labranza cero, mientras que en 1996, cuando prácticamente no se cultivaba soja RR sólo el 36% de la superficie de soja se hacía con labranza cero (Brookes y Barfoot de 2006, adaptado de Benbrook y Trigo). El vínculo entre la labranza cero y la soja RR es también apoyado por los datos de la encuesta de Argentina, de 2001, en los cuales el 42% de los productores que cultivaban soja convencional lo hacían utilizando las prácticas de labranza cero, mientras que el 80% de los productores de soja RR lo hacían bajo el mismo sistema (Qaim y Traxler, 2005).

Sin embargo, la adopción de la labranza cero se inició mucho antes de la introducción de cultivos transgénicos, lo que indica que, en muchos casos las malezas también se pueden manejar con labranza cero y con la soja convencional; y que los diversos beneficios de esta práctica también son aplicables a los cultivos convencionales.

Figura 2.1: Crecimiento de la superficie sembrada con soja (hectáreas) y los rendimientos (toneladas por hectárea) en la Argentina (SAGPyA, 2007)



2.8 Uso de la energía en la soja GM y convencionales.

El consumo de energía es un indicador de la sustentabilidad de un sistema de cultivo. A continuación se presenta una evaluación de la energía consumida por los diferentes sistemas de cultivo de soja en la Argentina sobre la base de la utilización de insumos, de labranza y de otras operaciones culturales. Esto incluye el uso de productos fitosanitarios, así como las aplicaciones de fertilizantes. Los datos sobre el tipo de actividades agrícolas y los insumos (Tabla 2.4) proceden de la misma fuente (Agromercado, 2009) que publica información obtenida de los agentes de extensión y de sus observaciones del manejo en las explotaciones de soja en los principales zona de producción de la Argentina (Buenos Aires Norte - Sur de Santa Fe). La labranza cero requiere menos operaciones que la labranza convencional. Las tasas de aplicación de fertilizantes son ligeramente superiores en los campos bajo la labranza cero, ya que la liberación de los nutrientes en la siembra directa es un poco más lenta que en los campos con labranza convencional. El consumo de energía necesario para la labranza y otras actividades agrícolas y para la producción de agentes de protección de los cultivos se obtuvo de la literatura científica (Tabla 2.4).

Tabla 2.4: Tipo de operaciones y aplicaciones de fertilizantes en los sistemas de producción de soja de Argentina

	Labranza cero		Labranza convencional	
	Soja convencional	Soja RR	Soja convencional	Soja RR
Operaciones			X	X
Gradas de discos tándem			X	X
Gradas de discos tandem + cultipacker			X	X
Arado cincel			X	X
Taladre	X	X	X	X
Aplicación agroquímicos / Aplicación fertilizantes	X	X	X	X
Aplicación de fertilizantes				
Fosfato diamónico (kg ha.1)	80	80	75	75

La cantidad de energía necesaria para las operaciones agrícolas se reduce por la aplicación de la labranza cero (Tabla 2.5 y 2.6). Sin embargo, la cantidad de energía necesaria para producir productos fitosanitarios y los fertilizantes es mayor en sistemas de labranza cero que en sistemas de labranza convencional. El acumulado del consumo de energía indica que todavía la soja producida con la labranza cero requiere en promedio un 20% menos de energía que la que se necesita para producir soja con labranza convencional. Además, los datos sugieren que la producción de soja RR requiere más energía que la producción de soja convencional, debido a la aplicación principalmente de glifosato, que requiere una gran cantidad de energía para su producción.

Los campos sin labranzas en general requieren menos maquinaria agrícola que los campos bajo labranza convencional, aunque la evaluación energética de esto es difícil ya que no se tienen datos del costo energético de su fabricación.

Tabla 2.5: Consumo de energía necesaria para la producción de agroquímicos y para diversas operaciones de labranza aplicadas en los sistemas de producción de soja

Ingrediente activo (a.i.)	MJ por kg de ingrediente activo	Referencia
Haloxifop	385	Nagy (1999)
2.4 D	98	Green (1987)
Clorpirifos	255	Nagy (1999)
Cipermetrina	579	Ferraro (2003)
Dicamba	336	Green (1987)
Ciproconazole	196	Green (1987)
Endosulfan	417	Nagy (1999)
Glifosato	511	Green (1987)
Imazetapir	298	Johnston (1997)
Metribuzin	200	Nagy (1999)
Metsulfuron	337	Johnston (1997)
Trifloxistrobin	196	Green (1987)
Operación de labranza	MJ por labranza operación por ha.	
Tándem gradas de disco	394	Kalk & Hülsbergen (1996)
Pulverizador de plaguicidas / aplicación de fertilizantes	97	Kalk & Hülsbergen (1996)
Taladre	480	Lobb (1989)
Cinzel	416	Lobb (1989)
Cultipacker	131	Lobb (1989)

Tabla 2.6: Consumo de energía en diferentes sistemas de producción de soja de la Argentina (MJ ha.1)

	Agricultura de conservación		Agricultura convencional	
	Soja convencional	Soja RR	Soja convencional	Soja RR
Insumos (nivel bajo)				
Protección de cultivos de agentes	1165	1834	155	1314
Las operaciones de la granja	771	771	2299	2299
Abono	1554	1554	1457	1457
Total	3490	4159	3911	5070
Insumos (nivel alto)				
Protección de cultivos de agentes	1374	2214	364	1694
Las operaciones de la granja	771	771	2299	2299
Abono	1554	1554	1457	1457
Total	3699	4539	4120	5450

2.9 Impacto de la soja GM en el ecosistema acuático.

Los herbicidas tienen un impacto en los ecosistemas acuáticos que será descrito en profundidad en otro capítulo de este informe. No obstante, mencionaremos aquí que este impacto ya está incluido en la evaluación EIQ. En esta sección se presenta información más detallada sobre las formas en que el glifosato, que es el herbicida que más se emplea, puede entrar en los sistemas de agua. No obstante, esta cuestión será también analizada desde otros puntos de vista en una sección *ad-hoc* de este informe.

El riesgo de lixiviación de glifosato a las aguas subterráneas es muy limitado en la mayoría de los suelos en comparación con otros herbicidas (Duke y Powles, 2008). El glifosato es fácilmente absorbido por las partículas del suelo y por lo general tiene una vida media corta en el suelo, debido a la degradación por bacterias. En suelos con macroporos y con poca capacidad de retención hídrica, el glifosato puede ser fácilmente transportado a las aguas subterráneas (Kjaer y colaboradores, 2005). El principal producto de glifosato, el ácido aminometilfosfórico (AMPA), es más móvil en el suelo y se encuentra a menudo en las aguas subterráneas en concentraciones más elevadas que el herbicida (Kjaer y colaboradores, 2005). Como los riesgos de contaminación del agua a través de la volatilización de glifosato y posterior deposición son también pequeños, la deriva de las aplicaciones de glifosato es el medio de contaminación más frecuente de las aguas superficiales. En este sentido, las técnicas y equipos de pulverización de herbicidas, las condiciones meteorológicas durante la aplicación, las habilidades del operador, las zonas de amortiguación, etc., tienen una importancia crucial para el nivel de la deriva de la aplicación del herbicida y otros agentes de protección de los cultivos en general (Nuyttens y colaboradores, 2006 a & b).

2.10 La soja GM y la biota del suelo.

Los efectos potenciales de la soja GM, en relación a la soja convencional, sobre la biota del suelo incluyen los efectos directos de las aplicaciones de los agentes de protección de cultivos, los cambios en la cantidad y composición de los exudados radicales, y los efectos del manejo de las otras prácticas relacionadas con el cultivo de la soja genéticamente modificada. Bruinsma y colaboradores (2003), Kowalchuk y colaboradores (2003), Motavalli y colaboradores (2004), Cerdeira y Duke (2006) examinaron todos los efectos de los cultivos RR y los cultivos transgénicos en general sobre la biota del suelo y concluyeron que no hay pruebas concluyentes de que los cultivos transgénicos liberados estén provocando cambios significativos en las poblaciones microbianas del suelo. Los cultivos GM provocan cambios, pero éstos son menores en comparación con otras fuentes de variación. Además estos cambios son de corta duración y desaparecen durante el año del cultivo. Por ejemplo, el glifosato es tóxico para muchos microorganismos, pero hay poco o ningún impacto medible de las aplicaciones de glifosato en los microorganismos del suelo después de semanas o meses después de la aplicación. Asimismo, estos cambios en las comunidades microbianas del suelo debido a los cultivos transgénicos pueden ser negativos, neutros o positivos para el funcionamiento de los agroecosistemas. Por otro lado, el impacto del glifosato no suele ser comparado con el impacto de otros herbicidas que se utilizan en relación con los cultivos convencionales. Basándonos en la información científica actualmente disponible se hace evidente que existen lagunas en los conocimientos que dificultan una evaluación objetiva del impacto de los cultivos GM en la microbiota edáfica.

2.11 Efectos de los agentes de protección del cultivo sobre la aparición de patógenos de la soja GM.

La aplicación de herbicidas o pesticidas puede afectar la incidencia de enfermedades en los cultivos. En particular, la aplicación de productos agroquímicos puede afectar la susceptibilidad del cultivo a los patógenos, la aparición o la virulencia de los patógenos de plantas, la aparición de la microbiota antagónica, y la disponibilidad de sustrato para los patógenos de plantas (Termorshuizen y Lotz, 2002). A continuación se analizan los efectos indirectos del cambio en las comunidades de malezas, por ejemplo, como resultado de las aplicaciones de herbicidas de amplio espectro (en especial glifosato) en la ocurrencia y el impacto de patógenos del cultivo.

Teóricamente, la aplicación de un herbicida al que un cultivo transgénico es tolerante no debe afectar la susceptibilidad a enfermedades del cultivo. Sin embargo, en determinados tejidos, o bajo ciertas condiciones ambientales, el rasgo RR podría afectar los mecanismos de defensa y resistencia a enfermedades en las plantas (Cerdeira y colaboradores, 2007) incrementando de este modo la susceptibilidad del cultivo a las enfermedades. Termorshuizen y Lotz (2002) publicaron una revisión de la literatura sobre los efectos del glifosato y glufosinato de amonio en los patógenos del suelo. In vitro, glifosato y glufosinato de amonio inhibieron el crecimiento y el desarrollo de ciertos patógenos (por ejemplo, la *Septoria nodorum*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia Sclerotium*, *Cecyria crotalariae*), mientras que indujeron el aumento de la patogenicidad y virulencia de los demás (por ejemplo, *Fusarium solani*). Del mismo modo, las actividades de las poblaciones microbianas antagónicas pueden reducirse (por ejemplo, *Trichoderma spp.* contra *Fusarium oxysporum* y *Pseudomonas fluorescens* contra *Pythium aphanidermatum*). Sin embargo, los autores consideran que estos efectos directos de las aplicaciones glifosato o glufosinato de amonio no serían muy

importantes en las condiciones naturales de cultivo debido al bajo nivel de persistencia de estos herbicidas en el suelo.

Un conocido efecto secundario producido por el glifosato y el glufosinato de amonio es la aparición del denominado efecto “*herbicide-synergistics*”. Este efecto es causado por el desarrollo de microorganismos patógenos oportunistas que no sólo atacarían a las raíces de las plantas sensibles a los herbicidas, sino también a las de aquellas resistentes (Termorshuizen y Lotz, 2002). En los cultivos transgénicos, la aplicación de los herbicidas se hace a menudo en etapas tardías respecto a las etapas en las que se controla en los cultivos convencionales, por lo que las malezas, en los cultivos transgénicos, tienen mayor tamaño en el momento de su control. Esto puede aumentar el riesgo de ataque de las raíces por parte de la biota oportunista. En este caso, más que el impacto directo de los herbicidas utilizados en los cultivos transgénicos, puede ser la etapa en que se lleva a cabo el control de la maleza lo que tiene el mayor efecto sobre las actividades de los agentes patógenos de cultivos.

La aplicación de glifosato en soja RR en condiciones de invernáculo resultó en un efecto preventivo y curativo de la roya de la soja (Feng y colaboradores, 2005). Esta enfermedad foliar es una de las más importantes enfermedades fúngicas en los cultivos de soja en Brasil, que requiere de la fumigación con fungicidas.

2.12 El rendimiento en grano de soja GM.

Las variedades actuales y previstas de soja GM están diseñadas para facilitar el manejo de plagas y malezas y hacia la mejora del rendimiento de grano, con la excepción de la soja Bt RR2, la cual de acuerdo a la compañía Monsanto produce un rendimiento que es el 4,11% mayor en comparación con las variedades convencionales similares. En general, el rendimiento de la soja RR ha mostrado ser igual en promedio al de la soja convencional en el Canadá, los EE.UU. y la Argentina. Asimismo, los datos de la revista Agromercado (2009), no muestran diferencias de rentabilidad entre la soja RR y la convencional en la Argentina. Para México, sobre la base de la información de la compañía Monsanto, se informó que la soja GM produjo rendimientos del 9,1% superior a los del cultivo convencional (Barfoot y Brookes 2008). También existe bibliografía sobre pruebas a campo, que indican que los rendimientos pueden ser inferiores a los de las variedades de soja convencional (Keller y Fontanetto, 1998; Santos y colaboradores, 2000). Esta disminución fue atribuida a que para generar las variedades RR se utilizó germoplasma de baja producción o mal adaptado a las condiciones locales. Los datos experimentales sobre el rendimiento de los cultivares de soja entre 1984 y 2001 (Santos y colaboradores, 2000), mostraron un compromiso importante entre la presencia del rasgo RR y el rendimiento cuando se ensayaron los primeros cultivares de soja RR (es decir, 1996-1997) en la Argentina. Sin embargo, esto no se observó y las sojas RR superaron los rendimientos de las convencionales para los cultivares liberados en 2000-2001. Keller y Fontanetto (1998) informaron que la reducción de los rendimientos de los primeros cultivos de soja RR se produjo principalmente en los años en que la disponibilidad de agua es baja.

2.13 Impacto de la soja RR sobre la biodiversidad dentro y alrededor de los campos.

El sistema de manejo de malezas asociadas a la soja RR y a las nuevas variedades GM, que se espera liberar al mercado con tolerancia a los herbicidas de amplio espectro, podría resultar en una pérdida de la biodiversidad dentro y alrededor de los campos si se produce un aumento en el cultivo de la soja bajo prácticas de agricultura a gran escala. La ampliación del área de las explotaciones o unidades de cultivo (lotes) podría conducir a la desaparición de los márgenes de los campos y una reducción de la complejidad del paisaje. Los márgenes de los campos y otros elementos del paisaje pueden desempeñar un papel importante funcional como refugios para la biodiversidad en paisajes rurales (Marshall & Moonen, 2002; Roschewitz y colaboradores 2005). Por otra parte, la agricultura a gran escala puede estimular las prácticas agrícolas particulares, como la aplicación de herbicidas con aviones, que generan la deriva de grandes cantidades del producto aplicado, alterando la calidad de los márgenes de los campos y de las áreas seminaturales del paisaje agrícola. En Brasil, existe legislación que obliga a dejar áreas sin cultivo para mantener hábitats naturales. Como este porcentaje de las tierras reservadas para la naturaleza es fija e independiente del tamaño de las explotaciones, salvo por los problemas de la deriva de productos agroquímicos, la expansión y la intensificación agrícola tendrían poco impacto sobre la diversidad biológica.

El control eficiente de la maleza asociado a los cultivos transgénicos puede reducir la diversidad biológica. Esto es especialmente importante para las especies de maleza que impactan en el funcionamiento del agroecosistema. Por ejemplo, Las semillas y las flores de malezas son importantes para establecer redes tróficas incluyendo distintos taxones (aves, polinizadores parasitoides etc.). En el Reino Unido, por ejemplo, la lluvia de semillas de las malezas sostiene la fauna de aves granívoras, la cual se redujo significativamente, cuando se aumentó la superficie sembrada con los cultivos transgénicos resistentes a los herbicidas de amplio espectro (Moorcroft y colaboradores, 2002, Gibbons y colaboradores, 2006). Es importante señalar que esto no fue causado directamente por el rasgo RR de los cultivos, sino que fue el resultado del incremento de la eficacia en el control de las malezas. La población de organismos beneficiosos, por ejemplo, lombrices, escarabajos, comunidades microbianas con rol antagónico para plagas y enfermedades de los cultivos, puede ser aumentada o sostenida por la presencia de una gran y variada comunidad de malezas. Por otra parte, la maleza y las plantas de sus semillas pueden también ser un ambiente propicio para las comunidades microbianas patógenas para los cultivos y funcionar como un reservorio de agentes patógenos de cultivos. (Marshall y colaboradores, 2003, Franke y colaboradores, 2009). En este caso, las malezas aumentarían la biota patogénica y consecuentemente, tendría un impacto negativo en el funcionamiento de agroecosistemas. No es posible generalizar cual será el sentido del impacto de la biodiversidad de las comunidades de malezas sobre el funcionamiento de los agroecosistemas. En la Argentina, los cultivos de soja RR tienden a tener una menor densidad de la maleza y una menor diversidad de especies que los convencionales de soja (Puricelli y Tiesca, 2005). Por otra parte, la labranza cero puede aumentar la biodiversidad del suelo (Benckiser, 1997; Kladvko, 2001; Holand, 2004).

2.14 La producción de soja y la pérdida de áreas naturales.

La expansión de la producción de soja en Sudamérica ha provocado una reducción en el área destinada a otros cultivos y una intensificación de la agricultura. Por otra parte, extensas áreas de bosques y de pastizal fueron transformados en tierras de cultivo para la producción de soja. La conversión de campos de pastoreo en aéreas de cultivos anuales ha desplazado la actividad hacia nuevas áreas, estableciendo sus actividades sobre zonas naturales. La gran expansión de la soja en Sudamérica, ha resultado en pérdidas de diversidad biológica, y probablemente en un aumento de las emisiones de gases invernadero debido a la reducción en el área cubierta por bosques y pastizales.

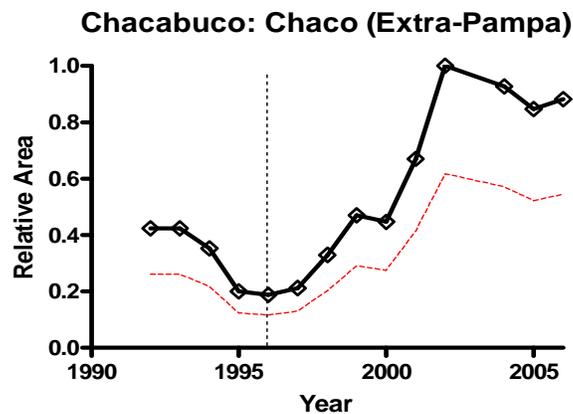
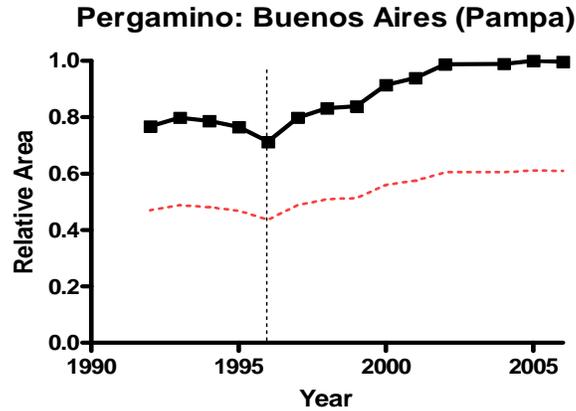
La soja RR a través del uso del herbicida de amplio espectro en forma postemergente del cultivo facilita el control de malezas. La presión de las malezas en los campos de cultivo es particularmente alta, por ejemplo, en trópicos húmedos, donde las malezas tienden a crecer más rápido que en los climas templados y completan más de un ciclo por año. El control de la maleza puede ser uno de los factores que limitan la expansión de la soja en áreas particulares, como los trópicos húmedos. La soja RR podría facilitar la expansión del cultivo de la soja a esas zonas.

La conversión de pastizales degradados a campo de cultivo esta limitada por la abundancia de especies que dificultan la siembra y compiten por recursos con las plantas del cultivo. La soja RR facilita el control de malezas y esto contribuye con la conversión de pastizales degradados en áreas de cultivo. En la Argentina específicamente, el aumento de la producción de soja en la región pampeana, donde la cosecha de los cultivos ha sido la forma predominante del uso de la tierra por más de cien años, se produjo a expensas de las pasturas y zonas de cultivo de maíz y no de los espacios naturales. En otras partes de la Argentina, el cultivo de soja, directa e indirectamente han contribuido a la pérdida de áreas naturales. Estas áreas son principalmente en el noreste y el noroeste de la Argentina (Yungas, Chaco y Espinal regiones). Esto ha sido relativamente bien documentado para la región norte del Chaco (Grau y colaboradores, 2005 y 2008). También, por ejemplo, el cambio en el uso de la tierra en la triple frontera entre la Argentina, Paraguay y Brasil entre 1973 y 2003 (Figura 2.2) muestra claramente que la expansión de soja se ha llevado a cabo a expensas de los espacios naturales. La superficie relativa cubierta por la soja RR desde su introducción ha aumentado más rápidamente en la región extra pampeana que en la región pampeana propiamente (Figura 2.3). La soja RR, probablemente facilitó la expansión del cultivo en las zonas extrapampeanas debido la facilidad con que se puede ejecutar el control de malezas en los primeros años desde la conversión de aéreas seminaturales en tierras agrícolas con cultivos anuales.

Figura 2.2 Uso de la tierra en la región de la triple frontera (Argentina, Brasil y Paraguay). Foto izquierda: panorama en 1973. Foto derecha: lo mismo en 2003. Se observa el cambio en usos de suelo, aparición de endicamientos, etc.



Figura 2.3. Superficie relativa de la soja en un cultivo pampeano y en una región extrapampeana. Las líneas muestran la superficie de soja en relación con la máxima superficie de soja en cada lugar (85.000 ha para Chacabuco, 180.000 ha para Pergamino). Las líneas de puntos en rojo muestran la superficie de soja en relación con la superficie total en cada lugar (137.800 ha para Chacabuco, 295.000 ha para Pergamino). La línea punteada vertical indica el año de introducción de la soja RR. Fuente: *Argentina on maps* (2009)



2.15 Conclusiones parciales.

Antes de la introducción de los cultivos GM se aplicaba el laboreo del suelo y se utilizaban agroquímicos, algunos con alto impacto. Los herbicidas de amplio espectro se usaban en preemergencia o presiembra del cultivo. Con la soja RR, el glifosato puede ser aplicado en forma postemergente sin producir daño al cultivo y permitiendo una aplicación acorde al grado de enmalezamiento observado. La labranza *cero* fue un sistema que se adoptó a gran escala por sus ventajas económicas y agronómicas, pero no cabe duda que la introducción de los cultivos GM han facilitado la utilización del sistema de labranza *cero* y permitido su expansión.

Sobre la base de la evaluación del desempeño agroecológico de la soja RR y la convencional en la Argentina, existen cuestiones importantes para el debate sobre la sustentabilidad de la producción en general y de la soja en particular. Las cuestiones relacionadas con la escala o el tipo de prácticas de cultivo o la expansión de la producción de soja en zonas ambientalmente sensibles, parecen tópicos importantes para ser discutidos. Sin embargo, estas cuestiones no pueden ser inequívocamente asociadas con la soja GM, o al uso del glifosato por sí mismo.

Los efectos ambientales propios de la construcción de los OGM, parecen tener poca incidencia en el debate sobre el impacto ecológico de la soja GM. El debate sobre las ventajas y desventajas del empleo de la soja RR debería centrarse sobre el efecto de

los herbicidas a largo plazo, específicamente en relación con el aumento de la tolerancia y la aparición de resistencia a los herbicidas en la maleza.

Los resultados de los índices para evaluar el impacto ambiental (el EIQ y el sistema de lógica difusa) coinciden en señalar que el cambio desde el sistema productivo de siembra convencional hacia el de labranza *cero*, del mismo modo que un cambio del sistema convencional al de la soja RR, aumentan el impacto ambiental de los herbicidas.

Además, ambos enfoques sugieren que el cambio del sistema convencional con laboreo del suelo al de labranza *cero* tiene un mayor efecto sobre el impacto ambiental de los productos fitosanitarios, que el cambio del sistema de cultivo de la soja con variedades de soja convencionales al de la soja RR.

2.16 Bibliografía.

Agromercado. Disponible en URL: <http://www.agromercado.com.ar/>. Se ingresó en febrero de 2009.

Argentina on maps. Disponible en URL: <http://www.laargentinaenmapas.com.ar/>. Se ingresó en febrero de 2009.

Baker JM, Ochsner TE, Venterea RT, Griffis TJ. "Tillage and soil carbon sequestration – What do we really know?" *Agriculture, Ecosystems & Environment* 2007; 118: 1-5.

Bolliger A, Magid J, Amado TJC, Neto FS, Ribeiro MFS. "Taking stock of the Brazilian "zero.till revolution": a review of landmark research and farmers' practice". *Advances in Agronomy* 2006; 91: 47-110.

Brookes G, Barfoot P. "GM crops: the first ten years – global socio.economic and environmental impacts". *ISAAA Briefno. 36*, ISAAA: Ithaca, N.Y; 2006.

Brookes G, Barfoot P. "Global impact of biotech crops: socio.economic and environmental effects, 1996-2006". *AgBioForum* 2008; 11: 21-38.

Bruinsma M, Kowalchuk GA, van Veen JA. "Effects of genetically modified plant on microbial communities and processes in soil". *Biology Fertility Soils* 2003; 37: 329-337.

Buschiazzo DE, Panigatti JL, Unger PW. "Tillage effects on soil properties and crop production in the subhumid Argentinean Pampas". *Soil Tillage Research* 1999; 49: 105-116.

Calegari A, Hargrove WL, Rheinheimer DDS, Ralisch R, Tessier D, de Tourdonnet S, Guimarães MdF. "Impact of long-term no-tillage and cropping system management on soil organic carbon in an oxisol: a model for sustainability". *Agronomy Journal* 2008; 100: 1013-1019.

CASAFE. *Informe de Mercado Argentino de Fitosanitarios, año 2007 (Informe Interno)*. Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes; 2009: 1-61.

Cerdeira AL, Duke SO. "The current status and environmental impacts of glyphosate.resistant crops: a review". *Journal Environmental Quality* 2006; 35: 1633-1658.

Cerdeira AL, Gazziero DLP, Duke SO, Matallo MB, Spadotto CA "Review of Ribeiro DN: Glyphosate sustainability in South American cropping systems". *Pest Management Science* 2007; 64: 422-427.

Christoffoleti PJ, Galli AJB, Carvalho SJP, Moreira MS, Nicolai M, Foloni LL, Martins. "Conventional and genetically modified herbicide-tolerant crops". *Proceedings Royal Society B* 2008; 273: 1921-1928.

CTGB 2009. College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden. Disponible en URL: <http://www.ctb.wageningen.nl/> Se ingresó en abril de 2009.

Dallegre E, Mantese FD, Coelho RS, Pereira JD, Dalsenter PR, Langeloh A. "The teratogenic potential of the herbicide glyphosate.Roundup® in Wistar rats". *Toxicol Lett* 2003; 142: 45-52.

De la Fuente EB, Suarez SA, Ghera CM. "Soybean weed community composition and richness between 1995 and 2003 in the Rolling Pampas Argentina". *Agriculture, Ecosystems and Environment* 2006; 115: 229-236.

De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC "Cancer incidence among glyphosate.exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort". *Environ Health Perspect* 2005; 113: 49-54

Domingo JL. "Toxicity studies of genetically modified plants: a review of the published literature". *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007; 47: 721-733.

Duke SO, Powles SB. "Glyphosate: a once-in-a-century herbicide". *Pest Management Science* 2008; 64: 319-325.

Feng PCC, Baley GJ, Clinton WP, Bunkers GJ, Alibhai MF, Paulitz TC, Kidwell KK "Glyphosate inhibits rust diseases in glyphosate-resistant wheat and soybean». *PNAS* 2005; 102: 17290-17295.

Ferraro DO. "Energy cost/use in pesticide production". En D. Pimentel *Encyclopedia of Pest Management.* Marcel Dekker, New York; 2003.

Ferraro DO, Ghera CM, Sznaider GA. "Evaluation of environmental impact indicators using fuzzy logic to assess the mixed cropping systems of the Inland Pampa, Argentina". *Agriculture, Ecosystems & Environment* 2003; 96: 1-18.

Follet RF. "Soil management concepts and carbon sequestration in cropland soils". *Soil & Tillage Research* 2001; 61: 77-92.

Franke AC, Lotz LAP, van der Burg WJ, van Overbeek L. "The role of arable weed seeds for agroecosystem functioning". *Weed Research* 2009; 49: 131-141.

Freedman B. "Controversy over the use of herbicides in forestry, with particular reference to glyphosate usage". *J. Environ. Sci. Health C* 1991; 8: 277-286.

Ghera CM, Martinez.Ghera MA. "Ecological correlates of weed seed size and persistence in the soil under different tilling systems: implications for weed management". *Field Crops Research* 2000; 67: 141-148

Gibbons DW, Bohan DA, Rothery P y colaboradores "Weed seed resources for birds in fields with contrasting conventional and genetically modified herbicide-tolerant crops". *Proc. Biol. Sci.* 2006; 273: 1921-1928.

Goedert WJ. "Management of the Cerrado soils of Brazil: a review". *Journal of Soil Science* 1983; 34: 405-428.

Grau HR, Gasparri NI, Aide TM. "Agriculture expansion and deforestation in seasonally dry forests in north.west Argentina". *Environmental Conservation* 2005; 32: 140-148.

Grau HR, Gasparri NI, Aide TM. "Balancing food production and nature conservation in the Neotropical dry forests of northern Argentina". *Global Change Biology* 2008; 14: 985-997.

Green MB. "Energy in Pesticide Manufacture, Distribution and Use". En: ZR Helsel (ed.). *Energy in Plant Nutrition and Pest Control*. Elsevier: New York; 1987.

Grossbard E, Atkinson D. *The herbicide glyphosate*. Butterworths and Co. Ltd., U.K.; 1985.

Heap I. *The international survey of herbicide resistant weeds*. 2008. Disponible en URL: www.weedscience.com. Se ingresó en septiembre de 2008.

Henry CJ, Higgins KF, Buhl KJ. "Acute toxicity and hazard assessment of Rodeo, Spreader, and Chem.Trol to aquatic invertebrates". *Activities of Environmental Contamination and Toxicology* 1994; 27: 392-399.

Jantalia CP, Resck DVS, Alves BJR, Zotarelli L, Urquiaga S, Boddey RM. "Tillage effects on C stocks of a clayey Oxisol under a soybean-based crop rotation in the Brazilian Cerrado region". *Soil & Tillage Research* 2007; 95: 97-109.

Johnston AM, Cowell LE. "Energy and Economic Impact of Conservation Tillage Systems in the Saskatchewan Parkland", *Proceeding of the 1997 Ethanol Research and Development Workshop. Environment and Agriculture and Agri.Food*, Canada; 1997.

Kalk WD, Hülsbergen KJ. "Method for considering the materialized energy (indirect energy consumption) in capital goods on energy balance sheets of farms". *Kühn-Archiv* 1996; 90: 41-56.

Keller OR, Fontanetto HM. "Ensayo de cultivares de soja resistentes a glifosato y convencionales". En: INTA (Ed.). *Información Técnica para Productores 1997-1998*. INTA; 1998: 164-167.

Kjaer GA, Olsen P, Ullum M, Grant R. "Leaching of glyphosate and aminophosphonic acid from Danish agricultural field sites". *J. Environ. Qual.* 2005; 34: 608-620.

Kladivko EJ. "Tillage systems and soil ecology". *Soil Tillage Research* 2001; 61: 61-76.

Kovach J, Petzoldt C, Degni J, Tette J. "A method to measure the environmental impact of pesticides". *New York's Food and Life Sciences Bulletin* 2008. Disponible en URL: <http://www.nysipm.cornell.edu/publications/EIQ.html>. Se ingresó en noviembre de 2008.

Kowalchuk GA, Bruinsma M, van Veen JA. "Assessing responses of soil microorganisms to GM plants". *Trends in Ecology and Evolution* 2003; 18: 403-410.

Lobb D. "A study of the impact of no-till on tractor fuel cost vs crop returns as affected by various no-till planter modifications. Report No. 89.1504" En: Agricultural Energy Centre of the Ministry of Agriculture and Food. Eds: Smil V, Nachman P & Long II TV. *Energy Analysis and Agriculture. An Application to U.S. Corn Production*. Boulder, CO: Westview Press; 1983.

Lundry DR, Ridley WP, Meyer JJ, Riordan SG, Nemeth MA, Trujillo WA, Breeze ML, Sorbet R. "Composition of grain, forage, and processed fractions from second-generation glyphosate-tolerant soybean, MON 89788, is equivalent to that of conventional soybean (*Glycine max* L.)". *J. Agricult. Food Chem.* 2008; 56: 4611-4622.

- Magaña-Gómez JA, de la Barca AM. "Risk assessment of genetically modified crops for nutrition and health". *Nutr. Rev.* 2009; 67: 1-16.
- Marshall EJP, Brown VK, Boatman ND y colaboradores "The role of weeds in supporting biological diversity within crop fields". *Weed Research* 2003; 43: 77-89.
- Marshall EJP, Moonen AC. "Field margins in northern Europe: their functions and interactions with agriculture". *Agriculture, Ecosystems & Environment* 2002; 89: 5-21.
- Micucci FG, Taboada MA. "Soil physical properties and soybean (*Glycine max*, Merrill) root abundance in conventionally. and zero.tilled soils in the humid Pampas of Argentina". *Soil & Tillage Research* 2006; 86: 152-162.
- Moorcroft D, Whittingham MJ & Wilson JD. "The selection of stubble fields by wintering granivorous birds reflect vegetation cover and food abundance". *Journal of Applied Ecology* 2002; 39: 535-547.
- Motavalli PP, Kremer RJ, Fang M, Means NE. "Impact of genetically modified crops and their management on soil microbially mediated plant nutrient transformations". *J. Environ. Qual.* 2004; 33: 816-824.
- Nagy C. *Energy Coefficients for Agriculture Inputs in Western Canada*. Canadian Agricultural Energy End. Use Data Analysis Centre (CAEEDAC). University of Saskatchewan: Saskatoon, Canada; 1999.
- Nuyttens D, De Schampheleire M, Steurbaut W, Baetens K, Verboven P, Nicolai B, Ramon H, Sonck B. "Experimental study of factors influencing the risk of drift from field sprayers, Part 1: meteorological conditions". *Aspects of Applied Biology* 2006; 77: 1-8.
- Nuyttens D, De Schampheleire M, Steurbaut W, Baetens K, Verboven P, Nicolai B, Ramon H, Sonck B. "Experimental study of factors influencing the risk of drift from field sprayers, Part 2: spray application technique". *Aspects of Applied Biology* 2006; 77: 331-339.
- Panigatti J. "El INTA y la siembra directa". En: Panigatti J (Ed.). *Siembra Directa. Hemisferio Sur*. INTA, Buenos Aires, Argentina; 1998.
- Pimentel D. "Soil erosion: a food and environmental threat". *Environment, Development and Sustainability* 2006; 8: 119-137.
- Puricelli E, Tuesca D. "Weed density and diversity under glyphosate-resistant crop sequences". *Crop Protection* 2005; 24: 533-542.
- Qaim M & Traxler G. "Roundup Ready soybeans in Argentina: farm level and aggregate welfare effects". *Agricultural Economics* 2005; 32: 73-86.
- Racke KD, Skidmore MW, Hamilton DJ, Unsworth JB, Miyamoto J, Cohen SZ "Pesticide fate in tropical soils". *Pure & Applied Chemistry* 1997; 69: 1349-1371.
- Relyea RA "The impact of insecticides and herbicides on the biodiversity and productivity of aquatic communities". *Ecological Applications* 2005; 15: 618-627.
- Roschewitz I, Gabriel D, Tschardt T, Thies C. "The effects of landscape complexity on arable weed species diversity in organic and conventional farming". *Journal of Applied Ecology* 2005; 42: 873-882.

Santos DJ, Sadras VO, Andrade FH. "Genetically modified soybean in Argentina: a yield.glyphosate tolerance trade off?" *VII World Soybean Research Conference 2000*. Embrapa, Foz do Iguassu, PR, Brazil: 110.

Sinclair TR, Salado.Navarro LR, Salas G, Purcell LC. "Soybean yields and soil water status in Argentina: Simulation analysis". *Agricultural Systems* 2007; 94: 471-477.

Solomon KR, Anadón A, Carrasquilla G, Cerdeira AL, Marshall J, Sanin L.H "Coca and poppy eradication in Colombia: environmental and human health assessment of aerially applied glyphosate". *Review Environ. Contam. Toxicol.* 2007; 190: 43-125.

Springett JA, Gray RAJ. "Effect of repeated low doses of biocides on the earthworm *Apporectodea caliginosa* in laboratory culture". *Soil Biology and Biochemistry* 1992; 24: 1739-1744.

Termorshuizen AJ, Lotz LAP. "Does large-scale cropping of herbicide resistant cultivars increase the incidence of polyphagous soil-borne plant pathogens?" *Outlook on Agriculture* 2002; 31: 51-54

Trigo EJ, Cap EJ. "The impact of the introduction of transgenic crops in Argentinean agriculture". *AgBioForum* 2003; 6: 87-94.

Venneria E, Fanasca S, Monastra G, Finotti E, Ambra R, Azzini E, Durazzo A, Foddai MS, Maiani G. "Assessment of the nutritional values of genetically modified wheat, corn, and tomato crops". *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 9206-9214.

Vila.Aiub MM, Vidal RA, Balbi MC, Gundel PE, Trucco F, Ghersa CM. "Glyphosate.resistant weeds of South American cropping systems: an overview". *Pest Management Science* 2008; 64: 366-371.

Williams GM, Kroes R, Munro IC. "Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans". *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2000; 31: 117-165.

CAPITULO 3

RESIDUOS EN ALIMENTOS

3.1 Antecedentes sobre el contenido de agroquímicos en alimentos.

Las exigencias internacionales en materia alimentaria son cada vez mayores, con tendencia clara hacia la libre circulación de alimentos seguros y saludables, contribuyendo significativamente a la salud y el bienestar de los ciudadanos, así como a sus intereses sociales y económicos. Las legislaciones de los países desarrollados se tornan más estrictas, en procura de ejecutar políticas que aseguren un nivel elevado de protección de la vida y salud de las personas, y garanticen, en definitiva, la no comercialización de alimentos que no sean seguros, con el firme propósito de consolidar también la confianza de los consumidores (Reglamento European Commission 446/2001; Reglamento European Commission 178/2002; Reglamento European Commission 882/2004; SAGPyA, 2005).

Para asegurar la inocuidad de los alimentos es necesario tomar en consideración todos los aspectos de la cadena de producción alimentaria y entenderla como un proceso continuo desde la producción primaria pasando por la producción de piensos para animales, hasta la venta o el suministro de alimentos al consumidor, pues cada elemento tiene el potencial de influir en la seguridad alimentaria (Reglamento European Commission 178/2002).

En Argentina, la agricultura moderna responde a modelos económicos de rentabilidad, que implican el empleo de técnicas y uso de agroquímicos que aumentan o garantizan los rendimientos en la producción. A pesar de algunas limitantes, el control químico continuará siendo una de las técnicas más utilizadas a mediano plazo para disminuir los daños generados por las explosiones demográficas de plagas. Sin embargo, su uso no puede ser anárquico y es preciso conocer con exactitud y objetividad su evolución en el ambiente, para disminuir por todos los medios posibles, el impacto ambiental que provoca esta práctica agrotécnica.

El problema abarca a toda la cadena de producción y comercialización, tanto para el agricultor cuando tiene que decidir los tratamientos con agroquímicos a efectuar en un cultivo, como para el comerciante, para saber cuándo y dónde puede vender un determinado producto agrícola tratado con plaguicidas. Es decir, condiciona el comercio de productos agrícolas en general (SAGPyA, 2005).

El concepto de agricultura sustentable, que implica un conjunto de sistemas de producción con pocos insumos y un manejo integrado de las plagas y las enfermedades, posee creciente importancia en nuestro país, promoviendo la innovación y el mejoramiento de la producción agrícola. Se da así prioridad a métodos ecológicamente más seguros, minimizando los efectos colaterales no deseados del uso de agroquímicos y poniendo énfasis en la protección del ambiente y la salud humana (Ricca y colaboradores, 2004; Ricca y colaboradores, 2006).

La efectividad de los controles requiere el desarrollo de regulaciones cualitativas y cuantitativas que contemplen las relaciones entre residuos de agroquímicos y los factores que condicionan su nivel, como ser: a) propiedades físicas y químicas de los compuestos. b) condiciones de aplicación (velocidad, dosis, frecuencia, etc.) c) condiciones climáticas d) particularidades estructurales y químicas de los sitios u objetos de tratamiento y e) procesos de producción y conservación (Spynu, 1989).

Entre otras medidas, la Unión Europea creó, en el año 2002, el Sistema de Alerta Rápido para Alimentos y Piensos (RASFF, 2002) destinado a garantizar el intercambio de información y facilitar el control, por parte de las autoridades, acerca de la detección de contaminantes y de la implementación de medidas para garantizar la seguridad de los

alimentos. A través de este sistema se establece la formación de una red de estados miembros, que se obliga, entre otras cosas, a la notificación inmediata al resto de los estados de cualquier incidente de contaminación en algún lote, cargamento o contenedor en el que se detecten contaminantes por encima de los Límites Máximos de Residuos (LMR) admitidos en la normativa, que impliquen riesgos directos o indirectos para la salud (Reglamento European Commission 466/2001; Reglamento European Commission 178/2002; Reglamento European Commission 882/2004).

El LMR es la máxima concentración de residuos de un plaguicida que legalmente puede contener un producto, destinado al consumo humano o cuando es utilizado para pienso animal, expresado en mg de plaguicida / kg de producto alimenticio. (Codex Alimentarius, 1997)

Los Límites Máximos de Residuos son fijados por las agencias nacionales regulatorias en base a las recomendaciones de la JMPR (Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues) y las buenas prácticas de producción agrícola, que asegura que el residuo de plaguicida en el alimento se mantenga tan bajo como sea posible prácticamente. Otros organismos internacionales y nacionales recomiendan o fijan LMR mediante protocolos relativamente estandarizados que suelen denominarse “Procesos de evaluación de riesgo”, que pueden tomarse en consideración (OMS, Comisión ad hoc de la Unión Europea, US Environmental Protection Agency (USEPA), Pest Management Regulatory Agency –Canadá-, Pesticide Safety Directorate -Reino Unido).

Para el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) el LMR se refiere a la concentración máxima de un residuo de productos fitosanitarios, que se permite o reconoce legalmente como aceptable en o sobre un alimento, producto agrícola o alimento para animales. Mediante la Resolución N° 507/2008 la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos (SAGPyA) ha fijado los LMR actualmente en vigencia. De acuerdo a la mencionada resolución el listado de los LMR de glifosato en granos se indican en la siguiente tabla:

Tabla 3-1: Límites máximos de residuos de glifosato (en mg/kg peso) en granos

Producto	LMR (mg/Kg)
Girasol (grano de consumo)	0,2
Maíz dulce (grano consumo)	0,1
Maíz (grano consumo)	1
Maní (grano consumo)	0,1
Soja (forraje verde)	20
Soja (grano consumo)	5
Soja (grano no maduro)	0,2
Sorgo (forraje verde)	20
Trigo (grano consumo)	5

Fuente: Resolución SAGPyA N° 507/2008

En cambio para el Codex Alimentarius (2009) los actuales LMR para glifosato en los diferentes granos son los que se detallan a continuación:

Tabla 3-2: Límites máximos de residuos de glifosato (en mg/kg peso) en granos

Producto	LMR (mg/Kg)
Cereales en grano	30
Frijoles secos	2
Maíz	5
Salvado de trigo, sin elaborar	20
Semillas de girasol	7
Soja (seca)	20

Fuente: Codex Alimentarius (2009)

Se observa que la legislación Argentina sobre LMR es más exigente que lo que recomienda el Codex Alimentarius.

La presencia de niveles excedidos a los LMR es motivo de rechazo de la mercadería. Estos excesos pueden deberse principalmente a aplicación de dosis excesivas en la producción, almacenamiento, o a multiaplicaciones en alguna etapa de la producción y almacenamiento del producto.

Existen investigaciones que demuestran que el glifosato puede ser absorbido por las plantas y concentrarse en las partes que se usan como alimento (Potts G.R. y Vickerman G.P., 1994). Por ejemplo, después de su aplicación, en EEUU., se han encontrado residuos de glifosato en fresas, moras, frambuesas, lechugas, zanahoria y cebada. El glifosato favorece el crecimiento de hongos patogénicos, según muchas investigaciones publicadas en la literatura científica. Uno de los géneros de hongos que tiende a aumentar en presencia de glifosato es el género *Fusarium*. En Estados Unidos se ha observado que la utilización cada vez mayor de glifosato en la soja transgénica, incrementa los problemas de colonización de las raíces por *Fusarium spp*, un hongo que produce grandes daños en los cultivos y cuya presencia en los alimentos puede tener efectos nocivos para la salud humana, llegando a ser mortal en concentraciones elevadas (Levesque y Rahe, 1996; Wan, Rahe, y Watts, 1998; Sanogo, Yang y Scherm, 2000; Kremer y Donald, 2003; Delcalzo y colaboradores, 2006).

3.2 Evaluación del riesgo del consumo de alimentos y agua con residuos del glifosato.

La evaluación de riesgos incluye la evaluación de la inocuidad, que tiene por objeto determinar si existe algún peligro o preocupación nutricional o de otra índole en cuanto a la inocuidad y, en caso afirmativo, reunir información sobre su carácter y gravedad. La evaluación de la inocuidad debe incluir una comparación entre el alimento obtenido por medios biotecnológicos modernos y su homólogo convencional, centrada en la determinación de similitudes y diferencias entre ambos. Cuando la evaluación de inocuidad identifique un peligro nuevo o alterado, nutricional o de otra índole, relacionado con la inocuidad, el riesgo asociado al mismo debe caracterizarse a fin de determinar su relevancia para la salud humana. (Codex Alimentarius, 2003a).

Una evaluación de la inocuidad se caracteriza por evaluar un alimento completo o un componente en relación con el homólogo convencional tomando en consideración tanto los efectos intencionales como los no intencionales, identificando los peligros

nuevos o alterados, e identificando los cambios que se producen en los nutrientes de interés para la salud humana. (Codex Alimentarius, 2003a).

La precaución es un elemento inherente al análisis de riesgos. Existen muchas fuentes de incertidumbre en el proceso de evaluación y gestión de riesgos de peligros para la salud humana asociados con los alimentos. En el análisis de riesgos, debe estudiarse de forma explícita el grado de incertidumbre y variabilidad de la información científica disponible. Cuando haya suficientes pruebas científicas que permitan al Codex proceder a elaborar una norma o texto afín, los supuestos en las opciones escogidas para la evaluación y gestión de riesgos deberán reflejar el grado de incertidumbre y las características del peligro. Codex Alimentarius, (2003b)

3.2.1 Consumo de alimentos.

La EPA (1993) evaluando el riesgo dietario y considerando el peor escenario posible concluye que el consumo crónico de glifosato en la dieta es mínimo. El residuo teórico máximo calculado para la población de USA es de 0,025 mg/Kg/ día. La exposición para los subgrupos más expuestos (niños menores a 1 año) es de 0,058 mg/Kg/día. La mayor contribución es por alimentos húmedos, lo cual está muy por debajo de la Ingesta Diaria Admisible -IDA- (EPA, 2006).

La IDA es una manera de evaluar el riesgo ya que define el límite de exposición debajo del cual no se esperan efectos indeseables en la salud. Esto es, fijar un límite umbral para la mayoría de los efectos tóxicos. A fin de evaluar el riesgo se compara la ingesta potencial del residuo con la IDA, teniendo en consideración la concentración máxima en un alimento relevante, que una persona puede ingerir en un día (Benford, 2000). En la siguiente tabla se resumen las dosis tóxicas para el glifosato a tener en cuenta en las evaluaciones de riesgo.

Tabla 3-3: Ingesta diaria admisible, AOEL y dosis de referencia aguda

	Glifosato		
	Valor	Estudio	Factor de seguridad
ADI	0,3 mg/kg pc	Largo plazo en ratas	100
AOEL sistémico	0,2 mg/kg pc sistémico	Teratogénesis en conejos, NOEL para toxicidad materna (30% absorción oral)	100
ARfD (dosis de referencia aguda)	No necesaria	-	-

Fuente: European Commission (2002)

Los residuos de glifosato que permanecen en los cultivos tratados, cuando es utilizado apropiadamente y la aplicación cumple con las buenas prácticas agrícolas, no genera efectos dañinos en los seres humanos o en los animales (European Commission, 2002a)

En base a las evaluaciones de la Food Directorate of Health Canada se ha determinado una despreciable ingesta diaria (NDI) de 0,003 mg/kg pc/ día para el

glifosato en base a un NOAEL de 3,0 mg/kg pc/ día y un factor de incertidumbre de 100 (10 X por la variación entre especies y 10 X por adecuarse a estudios de largo tiempo) (Glyphosate, 1987).

La ingesta diaria teórica máxima (TMDI) excluyendo el agua y alimentos de origen animal para un adulto de 60 Kg es el 15% de la IDA en base a las dietas europeas según FAO/WHO de 1994. Ingestas adicionales de agua y productos de origen animal conteniendo glifosato, no generarían problemas a la salud (Glyphosate, 1987).

El informe recomienda a los países miembros de la Comunidad Europea prestar particular atención a fin de proteger los cursos de aguas subterráneas de áreas vulnerables especialmente por usos diferentes a la agricultura (European Commission, 2002b).

En la reunión del 2004 de la JMPR de la FAO, los expertos concluyen que el metabolito AMPA no presenta una mayor preocupación toxicológica que el glifosato y recomienda una IDA para la suma de glifosato y AMPA de 0-1 mg/kg pc.

En casos de ingestas dietarias de glifosato a corto plazo, la Junta consideró que los residuos no representan un riesgo para la salud de los consumidores y que las ingestas a largo plazo de residuos de glifosato y AMPA, para los usos que considera la JMPR, es improbable que sea un problema para la salud pública (FAO, 2005).

Los expertos en esa reunión consideraron que es innecesario fijar una dosis aguda de referencia ARfD (FAO, 2005).

En base a una IDA de 0-1 mg/kg pc, el mismo documento de la FAO (2005) calcula la ingesta diaria estimada (IDE) para la población latinoamericana, de acuerdo a las dietas regionales del GEMS y basándose en el máximo nivel de residuo estimado (MRE). Los residuos solo aportan un 0,2% de la IDA máxima de 1 mg/Kg pc, para la suma de glifosato y AMPA (FAO, 2005).

Tabla 3-4: Estimación del aporte de los residuos de glifosato y AMPA presentes en las dietas latinoamericanas a la IDA

Ingesta Diaria Estimada (IDE) para Latinoamérica	Ingesta
Ingesta Total ($\mu\text{g}/\text{persona}$)=	106.3
Peso corporal en kg =	60
IDA ($\mu\text{g}/\text{persona}$)=	60000
%IDA=	0,2

Tomado de FAO (2005)

Los residuos de glifosato en ganado, cerdos, aves, huevos, y leche se consideran despreciables luego que los animales fueran alimentados con dietas conteniendo 100 mg/ Kg de glifosato y ácido aminoglifosato (WHO, 1994; EPA, 2006)

Un estudio realizado en la provincia de Santa Fe, Argentina, sobre residuos de glifosato en plantas y granos de soja cultivados halló concentraciones de glifosato desde 0,1 a 1,8 mg/Kg (Arregui y colaboradores 2003). Además han detectando altas concentraciones cuando se aplicó el herbicida varias veces durante el ciclo de producción. Señalan los autores que han detectado AMPA, el metabolito del glifosato, en las hojas de la planta y en los granos.

Se ha llevado a cabo durante las campañas 2006 y 2007 en Argentina un monitoreo de residuos de agroquímicos. El muestreo se basó en las buenas prácticas recomendadas por el Standard Internacional ISO 950-1979. Se realizó sobre granos almacenados tanto con destino a exportación, al ingreso (terminal), como al egreso (cinta de embarque) de los principales puertos. Se suelen examinar hasta cien muestras por campaña (ISO 6644/2002). Los resultados arrojaron concentraciones de glifosato del orden de 0,2 a 0,7 mg/Kg en los granos almacenados en los silos. No fue detectado en harinas de soja ni en aceites (Ricca A. et.al, 2006).

Considerando una ingesta de 250 g de granos de soja con una concentración de glifosato 1,8 mg/Kg para un adulto de 60 Kg de peso corporal y por día resulta que el aporte de glifosato es sólo de aproximadamente el 0,75% de la IDA. En el caso de igual consumo por un niño de 20 Kg de peso corporal alcanza al 2,25% de la IDA.

3.2.2 Consumo de agua.

El Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) de USA propone como límite de glifosato en agua de bebida un valor de 0,9 mg/L (900 ppb) y como dosis de referencia (RfD) 2 mg/Kg/día. (EPA, 2006)

La normativa argentina establece un límite máximo de glifosato en aguas de bebida de 0,3 mg/L. (SRHNRA, 2003)

La Food Directorate of Health Canada, (European Commission, 2002) ha estimado la máxima concentración aceptable (MAC) para el glifosato en agua de bebida a partir de un NDI de 0,03 mg/kg pc/ día, y considerando un adulto de 70 Kg de peso corporal, un consumo medio diario de agua de 1,5 L y que el agua constituye el 20% de la ingesta total de alimentos lo cual arroja un valor del MAC de 0,28 mg/L. (Glyphosate, 1987)

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2003) recomienda un valor de 0,9 mg/l de AMPA en agua en base a la IDA o de 0,3 mg /kg peso corporal combinado éste con el glifosato aplicándole un factor de incertidumbre de 100. Bajo condiciones de uso normal la presencia de glifosato y AMPA en el agua de bebida no representa un peligro para la salud humana.

Debido a la baja toxicidad del glifosato solo o en combinación con el AMPA y en base a los valores guía (NOAEL, MAC, IDA, etc.) que resultan ser superiores en varios órdenes de magnitud respecto a los normalmente hallados en aguas de bebida, la presencia de estas sustancias no representa un peligro para la salud humana. Por esta razón la WHO considera no necesario establecer un valor guía. WHO (2004), WHO (2008).

3.3 Conclusiones parciales.

1. Se han detectado vestigios de glifosato en los granos cosechados de soja transgénica, no así en harinas de soja ni en aceites.
2. A pesar de los escasos datos existentes sobre los niveles de residuos de glifosato y AMPA en los productos alimenticios, el consumo de alimentos conteniendo residuos de glifosato y su metabolito, cuando se aplican buenas prácticas

agrícolas, aportaría una mínima proporción de la IDA (1 al 2,3%) lo cual no constituiría un riesgo para salud de los consumidores.

3. Bajo las mismas consideraciones del párrafo anterior, la ingesta de glifosato y AMPA en el agua de bebida aportaría similares porcentajes, lo cual tampoco resultaría riesgoso para la salud humana.
4. Teniendo en cuenta la limitada información existente y la falta de datos en Argentina, se recomienda efectuar monitoreos continuos de residuos de glifosato, AMPA y de otros agroquímicos, tanto en alimentos como en aguas destinadas al consumo humano, poniendo especial atención en controlar posibles contaminaciones de acuíferos subterráneos y posibles interacciones que den lugar a antagonismos o sinergismos.

3.4 Bibliografía.

Arregui María C, Lenardón Argelia, Sánchez Daniel, Maitre María I, Scotta Roberto, Enrique Susana. "Monitoring glyphosate residues in transgenic glyphosate-resistant soybean". *Pest Management Science* 2003; 60 (2): 163 – 166. Disponible en URL: <http://www3.interscience.wiley.com/journal>

Benford, Diane. *Europe Concise Monograph Series. The Acceptable Daily Intake. A Tool For Ensuring Food Safety*. International Life Sciences Institute (ILSI); 2000.

Codex Alimentarius. Comisión del Codex Alimentarius. *Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias*. 1997; Disponible en URL: <http://www.fao.org/waicent/faostat/Pest-Residue/pest-s.htm>

Codex Alimentarius. *Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos. CAC/GL 44-2003*. 2003. Disponible en URL: http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10007/CXG_044s.pdf.

Codex Alimentarius. *Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius (adoptados por la 26ª sesión del Codex Alimentarius, Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13ª edición)*. 2003. Disponible en URL: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/006/y9259s.pdf>.

Codex Alimentarius. *Glifosato*. 2009. Disponible en URL: http://www.codexalimentarius.net/mrls/pestdes/jsp/pest_q-e.jsp

Santos JB, Jakelaitis A, Silva AA, Costa D, Maanabe A, Silva A. "Efeitos do glifosato sobre microrganismos simbióticos de soja, em meio de cultura e casa de vegetao". *Pesq. Agropc.Bras.* 2006; 41 (2): 285 – 291.

EPA. *Draft for Review only Public Health Goal for Glyphosate in Drinking Water*. Pesticide and Environmental Toxicology Branch. Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency; 2006.

European Commission. *Glyphosate 6511/VI/99-final 21 January 2002*. Health and Consumer Protection Directorate-General Directorate E – Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions. E1 - Plant health. 2002. Disponible en URL: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list1_glyphosate_en.pdf

European Commission. “Appendix II End Points and Related Information 1. Toxicology and metabolism”. En: *Review report for the active substance glyphosate*. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. 2002. Disponible en URL: http://forskartbloggen.typepad.com/forskartbloggen/files/list1_glyphosateen.pdf.

FAO. *Pesticide residues in food – 4.10 Glyphosate (158)* FAO/WHO. Agriculture and Consumer Protection. 2005. Disponible en URL: <http://www.fao.org/docrep/009/a0209e/a0209e0d.htm>

Glyphosate . Guidelines For Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents - Environmental and Workplace Health. Disponible en URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/glyphosate/index-eng.php#a5>

ISO 6644/2002. *Flowing cereals and milled cereal products Automatic sampling by mechanical means*. Disponible en URL: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=36816

ISO 950/1979. *Cereals Sampling (as grain)*. Disponible en URL: http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_ics/catalogue_detail_ics.htm?csnumber=5372

Kremer, R.J. and Donald, P. “Herbicide impact on *Fusarium spp.* and soybean cyst nematode in glyphosate tolerant soybean”. *American Society of Agronomy* 2003; 573: 882-2716.

Potts G.R. y Vickerman G.P. “Studies of the cereal ecosystem”. *Advances in Ecological Research* 1994; 8: 107–197.

Rapid Alert System for Food and Feed. *La base legal para la creación del RASFF es el Reglamento European Commission 178/2002, Artículo 50*. RASFF. 2002.

Reglamento European Commission 466/2001. Texto consolidado a mayo de 2005, por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. Incluye las regulaciones del Reglamento European Commission 472/2002 y del Reglamento European Commission 2174/2003

Reglamento European Commission 178/2002: Principios y Requisitos Generales de la Legislación Alimentaria Considerando 12 Vigencia 2005.

Reglamento European Commission 882/2004: Controles oficiales para verificar cumplimiento de legislación de piensos y alimentos y la normativa sobre salud animal y bienestar animal

Ricca, A. ITA – INTA. *Inocuidad química de los alimentos desde el punto de vista de los residuos de pesticidas, investigación, desarrollo, aplicación, prevención, control y legislación* (Idea proyecto ITA-INTA). 2004.

Ricca, A.; Martinez M J, Bartosick R; Presello, D. *Identificación de situaciones de riesgo, desarrollo y validación de métodos de prevención de la contaminación pre y pos cosecha*. Proyecto INTA, PNCR 3353. 2006.

SAGPYA. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. *Las Normas de Higiene Alimentaria y sus implicancias para Argentina*. 2005.

Sanogo, S., Yang, Scherm. “Effects of herbicides on *Fusarium solani* f. sp. glycines and development of sudden death syndrome in glyphosate-tolerant soybean”. *Phytopathology* 2000; 90 (1): 57-66.

SENASA, Resolución N° 507/2008. Disponible en URL: <http://www.senasa.gov.ar/contenido.php?to =n&in=185&io=6840>

Spynu, E.I. "Predicting pesticide residues to reduce crop contamination". *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 1989; 109: 89–107

SRHNRA, Subsecretaria de Recursos Hídricos de la Nación República Argentina. *Desarrollos de Niveles Guía Nacionales de Calidad de Agua Ambiente Correspondientes a Glifosato*. 2003.

Wan, MT, Rahe JF, Watts RG. "A New Technique for Determining the Sublethal Toxicity of pesticides to the Vesicular-Arbuscular Mycorrhizal Fungus *Glomus intrardices*". *Environmental Toxicology and Chemistry* 1998; 17 (7): 1421 – 1428

WHO. *Chemical fact sheets Guidelines for Drinking-Water Quality*. 3er Ed. Vol 1. Geneva; 2003: 379-380. Disponible en URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/

WHO. *Glyphosate and AMPA in Drinking-water. Guidelines for Drinking-water Quality*. 3ª Ed. Geneva; 2004. Disponible en URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/glyphosampasum.pdf

WHO. *Guidelines for Drinking-water Quality. Recommendations*. 3ª Ed. Vol 1. Geneva; 2008. Disponible en URL: http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf

CAPÍTULO 4

EFFECTOS EN ANIMALES DE LABORATORIO

4.1 Introducción.

El glifosato se introdujo, luego de su descubrimiento por científicos del grupo Monsanto en el año 1974, en las prácticas agropecuarias para la siembra directa de semillas transgénicas resistentes al herbicida y para otras aplicaciones (asociadas al control de malezas y a cultivos ilegales). Este descubrimiento fue seguido de un enorme éxito comercial debido a su gran eficiencia herbicida y su especificidad en el mecanismo de acción. Ya se ha explicitado en capítulos anteriores que químicamente el glifosato es una N-fosfonometilglicina que se expende como preparados comerciales en forma de su sal isopropilamínica y otros coadyuvantes que constituyen el vehículo surfactante.

Se aseguró desde el comienzo que es un inhibidor altamente selectivo de la enzima enolpiruvil-fosfoshiquimato-sintetasa (la cual no se expresa en los animales) que interviene en la biosíntesis de aminoácidos aromáticos en las plantas (Mousdale y Coggins, 1984; Rubin y colaboradores, 1984, Malik y colaboradores, 1989). Estos primeros hallazgos hicieron suponer que su empleo revestía completa inocuidad para animales y humanos. Los efectos sobre el ecosistema y sobre formas de vida diferentes a los mamíferos (anfibios, peces, aves, reptiles y otras de la microbiota) se describen extensamente en otros capítulos de este informe.

En este capítulo se revisará la información científica publicada sobre los efectos colaterales del glifosato en mamíferos no humanos, con especial énfasis en las dosis y vías de exposición, para luego hacer un comentario sobre la posible extrapolación de estos datos a partir de la evidencia basada fundamentalmente en animales de experimentación (ratas, ratones, conejos, perros y simios). Los estudios concernientes a humanos serán descritos en un capítulo *ad hoc*.

4.2 Experimentación en mamíferos no humanos: generalidades.

Existen estudios fundamentalmente realizados mediante exposición oral a altas dosis, pero recientemente se han descrito otros con dosis menores y vías parenterales. Estos estudios son en general de muy difícil interpretación por las razones que se detallarán más adelante e involucraron a la droga pura glifosato, a sus derivados salinos, a su metabolito, el AMPA, o a preparados comerciales que contienen proporciones de droga salificada y asociada a un excipiente tensioactivo (surfactante).

Antes de revisarlos, es pertinente señalar que existe amplia controversia sobre la dosis letal para ratas, que es, por mucho, el animal más empleado para los estudios experimentales por la enorme semejanza entre su metabolismo y el de los humanos. La dosis letal 50 (DL₅₀) oral aguda para ratas hizo que el glifosato fuera calificado inicialmente como “*relativamente no tóxico*” para animales. La DL₅₀ se estableció en aproximadamente 5,6 g de droga/kg de animal según lo reportara el grupo Monsanto en 1989 ratificando un estudio previo de Street y colaboradores de 1979, desarrollado por el mismo grupo en oportunidad de tramitar el registro de la marca comercial Roundup®.

Existen tres estudios toxicocinéticos pioneros que se realizaron mediante el seguimiento de dosis orales o endovenosas únicas. En el primero se emplearon ratas

Sprague-Dowley tratadas con 10 a 1000 mg de glifosato puro/Kg animal tanto por vía oral como endovenosa (Ridley and Mirley, 1988; Howe y colaboradores, 1988). Los resultados originales no pudieron ser consultados directamente pues se trata de reportes nunca publicados del *Environment Health Laboratory* perteneciente al grupo Monsanto. Sin embargo, un extracto de las principales conclusiones apareció publicado en el año 2000 por Williams y colaboradores. En un segundo estudio se emplearon ratas CRL-CD y fue desarrollado por Brewster y colaboradores en 1991 quienes administraron en forma oral glifosato marcado radioisotópicamente a razón de 10 mg /Kg de animal vivo en dosis única. Sus conclusiones coinciden con los datos anteriores, y señalan que a los 7 días de una dosis oral única solo el 1% de la droga madre o de su metabolito (el AMPA) permanece asociado a los tejidos en grados variables. La vida media del glifosato variaría entre 50 horas para los tejidos totales y 92 horas para huesos. No hubo estudios equivalentes hechos *a posteriori* que ratificaran o rectificaran este reporte, sin embargo, una investigación del *Nacional Toxicology Program* (NTP) en 1992 empleando ratas Fisher cepa 344, tratadas oralmente con 5,6 a 56,0 mg de glifosato puro/Kg animal -tanto en dosis únicas como repetidas-, arrojó resultados mucho más completos sobre esta cuestión que son resumidas a continuación.

Se ha publicado un amplio rango en los porcentajes de absorción de las dosis orales (entre 15 y 36 %) tanto de glifosato como de su metabolito el AMPA. Tal como se espera de sustancias de baja absorción por el tracto gastrointestinal, en las heces se elimina la fracción no absorbida. Los principios que alcanzan el torrente sanguíneo son eliminados por orina quedando en los tejidos niveles muy bajos de las sustancias administradas. Estos resultados difieren de los obtenidos en un estudio posterior realizado en monos que demostró que el glifosato puede ser absorbido a través de la piel sana y que el 89 % de la dosis ingresada se excreta por la orina durante los siguientes 5 días (Wollen, 1993).

Estudios más recientes indican que aproximadamente el 40 % de la dosis de glifosato que se administre a pequeños animales de laboratorio es absorbida en el tracto gastrointestinal, siendo la orina y las heces igualmente importantes como vías de excreción del xenobiótico (Gaglar y Kolankaya, 2008).

El punto referido a la absorción dérmica del glifosato (o del AMPA) es muy controvertido. Mailbach (1983) había reportado que la absorción de glifosato a partir de Roundup® sin diluir es muy pobre en piel de mono y no llega a ser del 2% de lo aplicado. Este estudio no publicado, fue generado en la Universidad de San Francisco (California) y se sabe de su existencia a través de la revisión de Williams y colaboradores (2000). Otros estudios parecen apoyar esta conclusión aunque todos ellos son anteriores al de Wollen de 1993 (consultar Williams y colaboradores, 2000). Veremos luego que esto no es una cuestión menor pues está vinculada a la exposición accidental y laboral al preparado comercial y es dependiente de la presencia de tensioactivos que lesionan la piel permitiendo la penetración y absorción del tóxico.

Ya ha sido comentado que existen numerosas marcas comerciales del herbicida glifosato que se hallan distribuidas en más de 100 países (la mayoría de las patentes son propiedad del grupo Monsanto) y que estos formulados contienen, además del glifosato, el tensioactivo POEA (del Inglés *polyethoxylated tallow amine surfactant*) al cual se le atribuyen efectos tóxicos y deletéreos *per se*.

Por otra parte, estudios hechos a poco tiempo de su registro oficial en la Oficina de patentes de Estados Unidos de Norteamérica (United States Patent Office # 4612034; <http://www.freepatentsonline.com/4612034.html>), indicarían que la administración oral

de dosis *repetidas* de glifosato o de AMPA no parecen alterar las tasas de excreción de ninguno de ambos principios (Williams y colaboradores, 2000). Esto indicaría que la exposición crónica no modifica la toxicocinética y no se bioacumula, al menos según lo informado por científicos del grupo Monsanto.

Seguidamente haremos una revisión de los hallazgos experimentales referidos a los efectos no deseados del glifosato, AMPA, o del POEA tratando de mantener un orden cronológico de publicación. Se han hallado 4.046 publicaciones desde la aparición del glifosato en forma comercial, de las cuales 1.013 se vinculan a cuestiones de bioseguridad (y constan en la base *Pub Med*) y de entre ellas, 227 son publicaciones de efectos tóxicos sobre diferentes formas de vida (incluyendo 180 relacionadas con el hombre, 59 de las cuales se seleccionan como de *efecto tóxico en humanos* y 15 reportando *capacidad cancerígena*).

En 1997 Koyama y colaboradores estudiaron los efectos del glufosinato (otro herbicida no selectivo inhibidor de la enzima glutamina sintetasa) y del agente tensioactivo añadido en su formulación comercial. Si bien el agente tensioactivo es diferente al agregado en los preparados de Roundup®, los resultados reportados en animales enteros y en preparados *ex-vivo* (atrios y aortas aisladas) demostraron que el excipiente puede ser aún más tóxico que el preparado activo de la formulación. Con anterioridad (en 1990) Tai y colaboradores habían probado que el surfactante del Roundup® causaba daño hemodinámico en perros. Esto despertó un creciente interés por estudiar no solo al glifosato sino también a los otros coadyuvantes del formulado comercial, en especial el tensioactivo POEA. Años más tarde, en 1999, el glifosato y/o los otros componentes integrantes del Roundup® aparecen citados como asociados a casos de Parkinson en un estudio epidemiológico efectuado por Le Couteur y colaboradores. Sin embargo, no se encontraron hasta el presente estudios de experimentación en animales de laboratorio sistemáticos o concluyentes que correlacionaran fehacientemente esta asociación epidemiológica con la neurodegeneración.

4.3 Toxicidad aguda / sub-crónica, y efectos irritativos en mucosas.

Las dosis agudas de glifosato y AMPA establecidas en animales de laboratorio por vía oral y dérmica son discrepantes. La *Organización Mundial de la Salud* (OMS o WHO, de World Health Organization en inglés) en 1994 estableció que la DL₅₀ para glifosato o AMPA en ratas es de 5.600 mg/Kg, aunque un estudio no publicado de Birch (1973) la había establecido en 8.300 mg/Kg (Williams y colaboradores, 2000).

El mismo reporte oficial de la OMS de 1994 señala que el glifosato en conejos es irritante de mucosas, pero un estudio previo de Branch (1981) aseguraba que la salinización del glifosato como isopropilaminato (IPA-Glyphosate) no resultaba irritante en el mismo sistema experimental (Williams y *colaboradores*, 2000).

Otros estudios hechos en ratones de la cepa B6C3F1 y ratas de la cepa F344/N indican que la administración de glifosato en la dieta a razón de 3.000 a 50.000 ppm en un esquema subcrónico de 10 semanas de exposición (ver NTP, 1992) provocan varias alteraciones de entre las cuales la principal fue la disminución de peso en hembras y machos con dosis por encima de las 10.000 ppm. Esto fue tomado como referencia (efecto crítico) para establecer el límite NOAEL (Nivel Sin Efecto Adverso Observado, del Inglés *non-observed-adverse-effect-level*) el cual fue fijado en 12.500 ppm para este efecto en particular. En la necropsia los ratones mostraron alteraciones de la histología

de glándulas salivales parotídeas observables ya a 6.000 ppm y caracterizadas por basofilia de células acinares, alargamiento de los acinos y disminución del número de conductos. La pérdida de peso (aprox. 27 % respecto al lote control) también se observó en otro estudio con ratones de la cepa CD-1 que se alimentaron con dietas conteniendo entre 5.000 y 50.000 ppm (Tierney, 1979, Williams y colaboradores, 2000). El NOAEL fue establecido aquí en 10.000 ppm que equivaldría a unos 2.310 mg/Kg de peso, similar al del anterior estudio pero substancialmente menor a la dosis tóxica aguda antes mencionada.

De las investigaciones en ratas se reportó además que los machos presentaban alteraciones hematológicas discretas observables por encima de las 6.000 ppm (unos 1.380 mg/Kg peso), con incremento de la fosfatasa alcalina, y de la aminotransferasa (enzima marcadora de daño hepático). Más adelante se insistirá en los efectos del glifosato sobre otras enzimas.

Los daños observados en ratones en las glándulas salivales parotídeas se extendían en el caso de las ratas también a las glándulas submaxilares pero en dosis muy pequeñas equivalentes a tan solo 209 mg/Kg de peso. En las ratas, el NOAEL se redujo a 3.125 ppm, mucho menor que el establecido en ratones y de tan solo el 3,7 % de la DL₅₀ (Williams y colaboradores, 2000).

También se llevaron a cabo estudios empleando perros. Se les administró glifosato en cápsulas a dosis entre 20 y 500 mg/Kg de peso y luego de varios estudios de funcionalidad hepática, renal, perfil hematológico e histopatología se estableció un NOAEL de 500 mg/Kg (8,9 % de la DL₅₀) (Reyna y Ruecker, 1985, reporte interno de Monsanto; Williams y colaboradores 2000).

También en perros y en ratas se investigó la toxicidad del AMPA por vía oral en dosis hasta 4.800 mg/Kg por 90 días. Un informe no publicado producido por Estes en 1979 (Williams y colaboradores, 2000) da cuenta de la disminución de la glucemia, incremento de la aminotransferasa, incremento de la excreción de cristales de oxalato cálcico en orina e irritación de la mucosa del tracto urogenital. El NOAEL se estableció en 400 y 263 mg/Kg para ratas y perros; que corresponderían a 7,1 y 4, 6 % de la DL₅₀, respectivamente.

4.4 Toxicidad crónica y efectos oncogénicos.

Empleando ratones de la cepa CD-1 y ratas Sprague-Dowley se llevaron a cabo estudios de toxicidad crónica y carcinogénesis. Las dosis empleadas estuvieron entre las 1.000 y 30.000 ppm administradas por vía oral durante 24 a 26 meses, al cabo de los cuales se constató reducción de peso corporal, incremento de la incidencia de hipertrofia y necrosis hepática, hiperplasia del epitelio urinario y gastritis, aunque no hubo evidencia concreta de carcinogenicidad. Esto fue así al menos en ratones, pues en ratas se constató que aumentó la incidencia de tumores de células de Leydig testiculares, siendo este aumento muy discreto, por lo cual no se lo consideró evidencia concluyente de carcinogénesis (WHO, 1994). En el capítulo siguiente se discutirá el efecto carcinogénico en humanos que no muestra concordancia con estos hallazgos en animales.

No se hicieron estudios para investigar específicamente el posible efecto carcinogénico del AMPA. Sin embargo, algunos autores infieren que no posee efectos pro-neoplásicos en virtud de los estudios hechos con preparados de glifosato que contenían hasta 0,7 % de AMPA como impureza (Williams y colaboradores, 2000). En

las dietas experimentales con glifosato existirían niveles de AMPA del orden de las 50 ppm lo cual equivaldría a establecer un NOAEL para efectos crónicos de aprox. 2,8 mg de AMPA/Kg animal (que condice con uno de 400 mg de glifosato/Kg).

Utilizando la misma información que acepta y difunde públicamente la compañía Monsanto (Williams y colaboradores, 2000) se pueden resumir los valores de NOAELs en la siguientes tablas en donde las cifras repetidas para una categoría dada difieren en virtud del llamado “*endpoint*” considerado para establecer el límite de efectos. Esto ilustra claramente la variabilidad de la determinación cuando se consideran diferentes efectos biológicos como biomarcadores de toxicidad (y la diversidad de efectos considerados podría ser en teoría ilimitada), como así también la variabilidad inter-especie.

Tabla 4.1. Valores NOAEL reportados al año 2000(*)

Tipo de estudio	Especie	Duración	GLIFOSATO NOAEL [mg/Kg]
Toxicidad subcrónica	Ratón	3 meses	2310
Toxicidad subcrónica	Ratón	3 meses	630
Toxicidad subcrónica	Rata	3 meses	1445
Toxicidad subcrónica	Rata	3 meses	209
Toxicidad subcrónica	Perro	12 meses	500
Toxicidad crónica	Ratón	24 meses	885
Toxicidad crónica	Rata	26 meses	33
Toxicidad crónica	Rata	24 meses	409
Toxicidad en el desarrollo	Rata	--	1000
Toxicidad en el desarrollo	Conejo	--	175
Toxicidad reproductiva	Rata	--	30
Toxicidad reproductiva	Rata	--	694
Tipo de estudio			
Tipo de estudio	Especie	Duración	POEA NOAEL [mg/Kg]
Toxicidad subcrónica	Rata	1 mes	57,0
Toxicidad subcrónica	Rata	3 meses	36,0
Toxicidad subcrónica	Perro	14 semanas	30,0
Toxicidad en el desarrollo	Rata	--	15,0
Tipo de estudio			
Tipo de estudio	Especie	Duración	AMPA NOAEL [mg/Kg]
Toxicidad subcrónica	Rata	3 meses	400
Toxicidad subcrónica	Perro	3 meses	263
Toxicidad crónica	Rata	24 meses	3
Toxicidad en el desarrollo	Rata	--	400
Toxicidad reproductiva	Rata	--	4

(*) Fuente Williams y colaboradores (2000)

En base a esta evidencia la EPA ha clasificado al glifosato como perteneciente al grupo “E” (sin evidencia de efecto carcinogénico en humanos). Esto se basó en la información disponible en el momento de la evaluación. Sin embargo, (*cita textual*) “Esta conclusión no debe ser considerada definitiva dado que el agente podría ser cancerígeno bajo ciertas circunstancias” (EPA, 1991). La información sobre la

ausencia de efectos carcinogénicos ha sido extensamente revisada a la luz de nueva evidencia experimental. Estudios previos en mamíferos y en células en cultivo parecían indicar que el glifosato era capaz de producir genotoxicidad e inducir mutaciones o aberraciones cromosómicas. Para revisar esta evidencia previa se puede consultar el trabajo de Williams y colaboradores (2000) patrocinado por la compañía Monsanto, en donde existe una larga enumeración de resultados experimentales producidos hasta el año 2000 (un total de 44 publicaciones en revistas internacionales con referato). La mayoría de estos reportes -sino todos ellos- han sido desautorizados (por Williams y sus colegas) por tratarse de dosis consideradas como “*extremas y por lo tanto irrelevantes*” o bien “*como artefactos técnicos*”.

Existen, sin embargo, dentro de esos resultados *desautorizados* algunos de gran contundencia que parecen haber sido objeto de una crítica subjetiva. Por ejemplo, los reportes de Li y Long (1988) y luego los de Lioi y colaboradores (1998a y 1998b) que hallaron un aumento de la frecuencia de fracturas en cromátidas y otras alteraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de bovino (y humanos) expuestos a muy bajas dosis de glifosato (entre 0 y 29 mg/L). Por otro lado, Bolognesi y colaboradores habían ya publicado en 1997 que esta misma sustancia, y el formulado comercial Roundup®, eran capaces de inducir anomalías eritropoyéticas evaluadas en médula ósea mediante el ensayo de micronúcleos (cociente entre eritrocitos policromáticos/normocromáticos). En Argentina, el grupo de la Dra. Gorla, en la Universidad Nacional de Río Cuarto (Córdoba), publicó recientes hallazgos que ratifican el efecto genotóxico del glifosato (Mañas y colaboradores, 2006) a dosis que podríamos considerar relativamente altas.

También dentro de los reportes *desautorizados* figura el de Peluso y colaboradores (1998) quienes encontraron que la inyección intraperitoneal de glifosato a ratones CD-1 produce aductos de ADN. Esto es congruente con la observación de la formación de roturas en sitios lábiles del ADN de riñón y de hígado, y un dramático incremento de la 8-OHdG (una base oxidada que es biomarcador típico de daño al genoma) previamente reportados por Bolognesi y colaboradores en 1997. Muchos años después Astiz y colaboradores de la Universidad Nacional de La Plata (2009) ratifican que el glifosato es un activo productor de estrés oxidativo e inductor de daño a biomoléculas que incluyen obviamente al ADN. Además, Mañas y colaboradores (2009a y 2009b) encuentran que tanto el glifosato como el AMPA son genotóxicos a juzgar por los resultados del ensayo cometa, el de micronúcleos, y el de aberraciones cromosómicas. Sin embargo, en todos estos ensayos las dosis parecen ser demasiado altas para las que potencialmente se obtendrían en la población general.

4.5 Efectos sobre la reproducción, el sistema endócrino y el desarrollo.

Se efectuaron varios estudios investigando el efecto del glifosato en ratas que fueron tratadas por vía oral con dosis de hasta 30.000 ppm durante dos generaciones (Reyna, 1990, resultados no publicados comunicados por Williams y colaboradores, 2000). Además de un descenso del peso corporal en las madres, se observó una disminución de la ganancia de peso en las crías y disminución inequívoca del tamaño de las mismas.

En un estudio de duración sub-crónica se halló que en ratas de la cepa F344 tratadas con glifosato a dosis de 25.000 ppm (oral) decreció el número de espermatozoides epididimarios aunque esto no se tradujo en la eficiencia de preñez de los machos. Yousef y colaboradores (1995) reportaron por otra parte que el glifosato

produce alteraciones del semen en conejos que involucran disminución del volumen de eyaculado, concentración de espermatozoides, niveles de fructosa, osmolaridad del plasma seminal, y afectación de la morfología y viabilidad espermáticas. Las dosis utilizadas fueron orales y consistieron en diluciones de 1:100 del preparado comercial, aunque este aspecto no está claramente establecido en el informe publicado (Yosuef y colaboradores, 1995). Otros autores pusieron en duda estos resultados (Williams y colaboradores, 2000) debido al escaso número de animales incluidos en el experimento (4 por lote) y la forma en que se recolectaron las muestras.

Investigaciones patrocinadas por el propio grupo Monsanto descubrieron que la administración de glifosato a dosis entre 300 y 3.500 mg/Kg de peso corporal en forma oral a ratas Sprague-Dowley durante los días 6 a 19 de la gestación causó un severo cuadro tóxico en las madres a la dosis más alta, e incrementó la tasa de su mortalidad con reducción del peso fetal y osificación esternal (Tasker, 1980). El NOAEL para estos efectos de toxicidad en el desarrollo se estableció en 1.000 mg/Kg de peso.

En estudios en conejos tratados con dosis orales mucho menores (entre 75 y 350 mg/Kg), se observó diarrea frecuente y elevación de la tasa de mortalidad que situó el NOAEL para toxicidad materna en 175 mg/Kg de peso corporal (unas 6 veces menor que el establecido para ratas). A pesar de estos resultados, la USEPA considera que hay una “razonable certeza” de ausencia de riesgo al exponer madres gestantes al glifosato (USEPA, 1998). En un estudio previo realizado durante tres generaciones de ratas (con dosis de glifosato de 30 mg/Kg) se observaron claros efectos tóxicos, principalmente defectos en la morfogénesis fetal y daño renal. Un segundo estudio no reprodujo estos resultados, pero fue realizado a lo largo de dos generaciones de ratas. La EPA consideró a los resultados del primer estudio como “*espurios*” (EPA, 1993). No se halló evidencia de que se hayan repetido los protocolos experimentales correspondientes a la primera experiencia, lo cual surge como obviamente perentorio. Veremos luego que algunos estudios posteriores podrían rectificar significativamente esta conclusión.

Los estudios con AMPA y teratogenicidad, o efectos sobre el desarrollo, fueron en realidad inferidos hacia el año 2000 a partir de los efectuados con glifosato contaminado con este metabolito. *Se infiere*, por consiguiente, que el AMPA se ajusta a la disposición vigente para el glifosato y se lo considera sin riesgo demostrado.

Conclusiones similares a las anteriores se han establecido para los ensayos efectuados con Roundup® a pesar que el preparado comercial contiene grandes cantidades de POEA. Está aceptado que la toxicidad del POEA es aún mayor que la del propio glifosato pues en ratas la DL_{50} es de 1.200 mg/Kg de peso según lo establecido por estudios de Birtch en otro informe no publicado (Williams y colaboradores, 2000). La USEPA lo clasificó en la categoría III como *levemente tóxico*. Sus efectos irritantes en piel y mucosas quedaron bien demostrados en ratas y conejos. Otros estudios en ratas por administración crónica demostraron que en epitelio colónico se forman agregados linfoides en respuesta al cuadro inflamatorio subyacente. Esto se acompaña de pérdida de peso y alteraciones hematológicas estableciéndose un NOAEL de 500 mg/Kg para ratas (Williams y colaboradores, 2000). En perros tratados con dosis orales en cápsulas de 30 a 90 mg/día (por 2 semanas) se observaron disminución de peso corporal, proteinemia y calcemia. Aunque en estos animales no se estableció el NOAEL, se supone que es muy inferior al de las ratas.

El Roundup® administrado a ratas de la cepa Sprague-Dowley por 1 mes en dosis inhalatorias de aerosoles entre 0.05 a 0.36 mg/L causó irritación de la mucosa aérea aunque sin aparentes efectos sistémicos. Otros estudios demostraron que es

irritante en piel sana de conejo o rata, y que es capaz de producir gastritis, vómitos y diarrea en vacas tratadas por sonda nasogástrica con dosis diarias de Roundup® de aproximadamente 600 mg/Kg de peso por 1 semana. Para estos animales se estableció un NOAEL de 400 mg/Kg.

El POEA que contiene el Roundup® se investigó en su capacidad tóxica sobre gestación y desarrollo usando ratas Sprague-Dowley que se trataron con esta sustancia a dosis diarias comprendidas entre 15 y 300 mg/kg entre los días 6 a 15 de la gestación. Se observó una significativa toxicidad materna con disminución de peso y consumo de alimento. Al momento en que se realizaron estos estudios iniciales (Williams y colaboradores, 2000) no se informaron efectos teratogénicos; sin embargo, el NOAEL se estableció en valores tan bajos como 15 mg/Kg de peso para ratas gestantes. Este reporte contrasta con evidencia experimental obtenida *a posteriori* utilizando glifosato en ratas Wistar gestantes. En Argentina, el grupo de la Dra. Jiménez de la Universidad de San Luis demostró que el tratamiento de ratas Wistar gestantes con el herbicida Herbicygon (de MFL S.R.L.) en el agua de bebida a dosis de 0,5 y 1,0 % (equivalentes a 0,2 o 0,4 mL de glifosato/mL de agua, respectivamente) causa disminución del peso de la rata gestante y de su hígado, disminuye la actividad de las enzimas isocitrato-deshidrogenasa y gluocosa-6-fosfato-deshidrogenasa en el hígado materno mientras que la primera de ambas actividades se incrementa en el corazón y en el cerebro a la dosis más alta. En los fetos, la isocitrato-deshidrogenasa disminuye en el hígado, y se incrementa en el corazón y en el cerebro especialmente en los animales expuestos a las dosis más altas (Daruich y colaboradores, 2001).

El efecto teratogénico fue demostrado en 2003 por Dallegrave y colaboradores en un ensayo en el cual se trataron ratas de la cepa Wistar con Roundup® perteneciente a una formulación comercializada en Brasil que contiene 36 % de glifosato y 18 % de POEA. Los animales recibieron dosis orales de 500 a 1.000 mg/Kg de peso entre los días 6 a 15 de la gestación. Los resultados confirmaron previos estudios (Sawada y colaboradores, 1988; Adam y colaboradores, 1997; Dallegrave y colaboradores, 2002) que aseguraban que la asociación entre glifosato y POEA resulta mucho más tóxica que la administración de glifosato solo y agregaron nueva evidencia. Las madres gestantes mostraron un 50 % de incremento de la mortalidad respecto del lote control a la dosis de glifosato de 1.000 mg/Kg de peso. Las alteraciones esqueléticas se observaron en el 16, 33, 42 y 58 % de los fetos a las dosis 0, 500, 700 y 1.000 mg/Kg, respectivamente de Roundup®, y consistieron en osificación incompleta en fontanela y esternón, huesos supernumerarios, acortamiento de la mandíbula, osificación incompleta de occipitales, radio, metacarpos y falanges, ausencia de rótula o atlas, y malformación clavicular, dependiendo de las dosis ensayadas.

En el año 2004 un estudio de Benedetti y colaboradores demostró que la administración del preparado Glifosato-Biocarb® a ratas Wistar adultas en forma oral subcrónica (en agua de bebida a dosis equivalentes de 1/10 a 1/1000 de la DL₅₀ cada dos días por 75 días) produjo aumento de la actividad de las transaminasas hepáticas y cambios histológicos en el tejido hepático consistentes en gran deposición de reticulina (especialmente colágeno del tipo III) e incremento de células Kuppfer en sinusoides compatibles con incremento de tejido conectivo.

El mismo grupo de San Luis que había reportado efectos del herbicida Herbicygon en 2001 investigó en 2005 la administración oral del preparado comercial en agua de bebida a dosis del 1% (equivalentes a 0.02 mL de glifosato (o 20 µL) por cada mL de agua) en ratas Wistar gestantes y sus fetos. Los animales fueron tratados

durante los 21 días de su gestación y el estudio reveló que el formulado induce disminución del consumo de alimento y de agua, causa disminución del peso corporal y del peso hepático en la rata gestante, e incrementa el nivel de sustancias reactivas al tiobarbiturato (TBARS del inglés Thiobarbituric Acid Reactive Substances) en el plasma, lo cual indica inducción de la lipoperoxidación.

En ese mismo año, se publicó que en los fetos a término había un significativo incremento del nivel de TBARS y de la actividad de la glutatión-peroxidasa en respuesta al estrés oxidativo (Beruet y colaboradores, 2005). También en ese año Peixoto (2005) demostró comparativamente el efecto de Roundup® y glifosato puro sobre la cadena de transporte de electrones mitocondrial en ratas. Usando suspensiones de mitocondrias hepáticas probó que concentraciones por debajo de 15 mM en el medio de incubación provocan importantes cambios en la actividad de los tres complejos de transporte electrónico investigados. El Roundup® causa un 40 % de depresión en el estado 3 de respiración y produce hasta un 50 % de desacople entre la cadena y la biosíntesis de ATP. El formulado también causa *swelling* mitocondrial y permeabilización de las biomembranas lo cual no se observa con el agregado de glifosato solo. El autor concluye que el Roundup® puede ser una formulación no segura para la vida animal (Peixoto, 2005). A su vez, sus resultados soportan los previamente referidos de Marc y colaboradores (2002) pues la dilación en ciertas fases del ciclo celular podrían ser la consecuencia de la incapacidad bioenergética mitocondrial inducida por efecto del Roundup®. Estos efectos también serían adjudicables a la asociación del glifosato con supuestos ingredientes *inertes* del formulado tales como el POEA (Peixoto, 2005).

El extensivo análisis hecho por Williams y colaboradores (2000) sobre la supuesta inocuidad del glifosato, el AMPA o el POEA (solos o en combinación) sobre el sistema endócrino comenzó a ser cuestionado en recientes investigaciones.

La exhaustiva revisión bibliográfica de Basrur (2006) señala al glifosato como potencial agente *disruptor* de la diferenciación sexual y agente estrógeno-mimético en animales domésticos y humanos. En esta revisión se detalla toda la información experimental que vincula a los agroquímicos con desórdenes recurrentes del aparato reproductivo (principalmente masculino), aunque la mayoría de los datos son de tipo epidemiológico y por esa razón se los resumirá en el capítulo concerniente a efectos sobre humanos. En este sentido, se verá que la evidencia epidemiológica señala que las mujeres cuyas parejas tiene contacto con el glifosato (o sus derivados comerciales) presentan mayor dificultad para concebir y una tasa más elevada de abortos espontáneos (Arbuckle y colaboradores, 2001; Caglar S y Kolayanka D, 2008).

4.6 Efectos sobre otros parámetros metabólicos enzimáticos y no enzimáticos.

A los efectos antes descriptos se agregan resultados obtenidos por grupos independientes que demostraron inmunosupresión en ratones (Blakley, 1997) y modificaciones del ciclo celular (Marc y colaboradores, 2002) a dosis que están por debajo del NOAEL reportado para otros efectos tóxicos.

También se observaron alteraciones enzimáticas tales como las referidas en estudios previos, por ejemplo, de Daruich y colaboradores (2001), Benedetti y colaboradores (2004), Peixoto (2005) y Caglar y Kolayanka (2008). En este último estudio se trataron ratas Wistar en forma oral con dosis muy bajas de Roundup® equivalentes a 56 mg/Kg de peso corporal en forma diaria por 5 semanas. Otro lote de

ratas recibió una dosis 10 veces mayor. A la dosis más baja se observó disminución del peso y efectos hepatotóxicos moderados que se acentuaron en el lote que recibió la dosis más alta. Estos efectos se traducen en incremento de la enzima marcadora de daño o integridad de membrana plasmática láctico-deshidrogenasa, y en cambios histopatológicos en el hígado.

Otras alteraciones observadas en actividades enzimáticas y biomarcadores de estrés oxidativo-nitrativo a dosis bajas, se obtuvieron por el grupo de Marra en el INIBIOLP de la Universidad Nacional de La Plata (Astiz y colaboradores, 2009a, 2009b y 2009c). En estos experimentos se emplearon dosis por vía intraperitoneal (i.p.) con el fin de controlar con mayor exactitud el ingreso del herbicida e independizarse de posibles fluctuaciones en la absorción intestinal. Esta vía, aunque casi inobservada en contaminaciones accidentales, es la de elección cuando se pretende estudiar el efecto sistémico del glifosato (Cox, 1995, Williams y colaboradores, 2000). Las ratas de la cepa Wistar fueron tratadas con glifosato puro para investigar sus efectos sin la presencia de AMPA ni de POEA, a dosis de 10 mg/Kg de peso corporal inyectadas i.p. tres veces por semana durante 45 días. Los resultados indican que la sustancia pura es capaz de establecer un significativo estado de estrés oxidativo-nitrativo con aumento de los TBARS plasmáticos, cerebrales, renales y hepáticos, aumento de los carbonilos proteicos en el hígado (biomarcadores de daño oxidativo a proteínas), e incremento del nivel de nitratos + nitritos (NOx) en cerebro y en plasma periférico, todo lo cual sugiere activación de la enzima oxido nítrico sintetasa inducible (i-NOS). Además, el glifosato incrementa la concentración de glutatión total (probablemente en respuesta al daño oxidativo) y modifica las enzimas del sistema de defensa antioxidante disminuyendo la catalasa e incrementando la glutatión reductasa de testículo, al tiempo que disminuye la superóxido dismutasa hepática. La actividad de γ -glutamyl sintetasa en plasma se incrementa sustancialmente respecto al lote sin tratar. A su vez, disminuye el FRAP (ensayo de habilidad reductora plasmática total) y el contenido de α -tocoferol en plasma. Todos estos efectos se potencian con la asociación de otros agroquímicos de uso frecuente como el zineb o el dimetoato, e incluso se observan importantes alteraciones en la producción de testosterona y en la secreción de FSH y LH (Astiz y colaboradores, 2009a y 2009b). Una muy reciente publicación ratificó parte de estos resultados, especialmente los relacionados al efecto pro-oxidante del glifosato o del Rondup, y el daño hepático que esto ocasiona a partir de la primera semana de tratamiento (El-Shenawy, 2009). Al igual que Astiz, este autor también utilizó la vía intraperitoneal para administrar los compuestos.

El glifosato administrado individualmente y con el mismo esquema de tratamiento ya descrito es capaz de disminuir significativamente el contenido de cardiolipina en mitocondrias de corteza cerebral de ratas Wistar y activar a las milicalpaínas en corteza y en sustancia nigra de cerebro, todo lo cual significa que interviene en las rutas que conducen a la muerte celular programada (apoptosis) por un mecanismo no caspasa-dependiente (Astiz y colaboradores, 2009c).

4.7 Cinética y metabolismo en mamíferos.

4.7.1 Velocidad y grado de absorción.

El glifosato es rápidamente absorbido por vía oral pero en forma limitada, aproximadamente 30% - 36% (CE, 2002). (HSDB, 2004).

Para el glifosato Trimesium (Trimetilsulfonio N- [(hidroxifosfinato) metil] glicina) la absorción es a través del anión glifosato (PMG) (40-60%) la cual se lleva a cabo en forma rápida pero moderada cuando es administrado por vía oral, mientras que la del catión trimetilsulfonio (TMS) lo hace en forma casi completa (>90%) (CE, 2002).

La absorción dérmica ha sido determinada experimentalmente en estudios *in vitro* en piel humana utilizando productos formulados. Después de 16 horas no más del 2,3 % de la dosis aplicada aparece en plasma. Estudios en trabajadores expuestos han mostrado una pobre absorción dérmica no encontrándose niveles de glifosato detectables en orina (Goldfrank, 2002).

La absorción percutánea del glifosato marcado con ¹⁴C carbono a partir de tres formulaciones del glifosato se midió en biopsia de piel abdominal en humanos mediante una técnica *in vitro*. Se encontró que el glifosato era muy poco absorbido cuando la epidermis está sana la cual actúa como principal barrera (WHO, 2006).

4.7.2 Distribución.

El glifosato se distribuye ampliamente en todos los compartimientos corporales, encontrándose bajos niveles en todos los órganos estudiados.

El glifosato trimesium se comporta de igual manera (European Commission, 2002).

4.7.3 Metabolismo.

El metabolismo del glifosato es muy limitado, < 0,5%. La biotransformación del glifosato Trimesium está limitado al anión glifosato <10% (European Commission, 2002). El metabolismo en mamíferos es muy pobre (<0,7%), siendo el producto de su biotransformación el: ácido aminometilfosfórico (AMPA). En ratas se encuentra este único metabolito (WHO, 2005). En ratas hembra por dosis múltiples se biotransforma más del 8,5% de la dosis administrada (European Commission, 2002).

4.7.4 Velocidad y grado de excreción.

En casos de intoxicaciones accidentales o intencionales (suicidas) en humanos se encontró una vida media de eliminación de 2 a 3 horas asumiendo una función renal normal. Si existe deterioro renal aumenta la vida media significativamente (Goldfrank, 2002). La excreción del glifosato es rápida y casi completa; aprox. 30% por vía urinaria.

Para el glifosato trimesium la excreción es rápida y casi completa; glifosato 36 - 63% vía urinaria y 35 - 58% vía heces, trimetilsulfonio (TMS): 91 - 99% vía urinaria y 1 - 7 % vía heces. La excreción es completa en 48 horas, 30% en orina y 70% en heces (European Commission, 2002).

4.7.5 Bioacumulación.

Potencial de acumulación: sin evidencias (<1% después de 7 días).

Para el glifosato, no existen evidencias de acumulación; < 1% después de 7 días.

El glifosato trimesium no muestra evidencias de acumulación mientras que para el anión glifosato se hallaron < 3% de la dosis administrada después de 5 días, siendo mucho menor para el catión TMS (European Commission, 2002).

4.7.6 Mecanismo de acción tóxica.

El glifosato es un compuesto organofosforado no inhibidor de las colinesterasas. El mecanismo de toxicidad que ha sido propuesto es el del desacople de la fosforilación oxidativa (Dart, 2004).

4.8 Conclusiones parciales.

Los estudios que indican al glifosato, al AMPA y al POEA como agentes dañinos para más de un tipo de mamífero (ratón, rata, perro, conejo, monos) son abundantes y confiables desde el momento que pasaron por la revisión de especialistas en la materia, reconocidos a nivel internacional. En general los resultados más recientes referidos a ratas y ratones de laboratorio coinciden con reportes que llevan más de 15 años de producidos (Cahn y Mahler, 1992).

Las dudas arrojadas sobre la trascendencia (o extrapolación de estos resultados hacia otras especies de mamíferos) provienen principalmente de científicos acreditados por el grupo Monsanto.

La mayor cuestión respecto a la evidencia disponible sobre los efectos del glifosato, AMPA o POEA (solos o asociados) en mamíferos no humanos radica fundamentalmente en la posibilidad de extrapolación a humanos del riesgo identificado en otros mamíferos. Al respecto, debe advertirse que aun cuando las dosis ensayadas son relativamente altas en relación con las posiblemente verificables en la exposición involuntaria o accidental de poblaciones animales cercanas al sitio de aplicación, tales conclusiones resultan provisionales hasta tanto se cuente con mayor cantidad de estudios que aseguren los valores NOAEL para todas las especies de mamíferos.

Se ha constatado en los estudios analizados que las variaciones entre los valores NOAEL son muy considerables y no existen datos fehacientes del nivel real de exposición en las zonas rurales. En especial llama la atención la susceptibilidad de las hembras preñadas a la administración de glifosato y el desarrollo de efectos teratogénicos, por lo que deberían intensificarse las investigaciones en este aspecto en particular.

Asimismo se debería ampliar la investigación de los aspectos concernientes a la vías de exposición, y más importante aún, el de los efectos biológicos en asociación con otros agroquímicos. En este sentido existe consenso general en cuanto a que el monitoreo ambiental y biológico del glifosato debe hacerse por determinación del propio compuesto y simultáneamente de su metabolito el AMPA (Aprea y colaboradores, 2002). Sin embargo, esta consideración surge como insuficiente a la luz de recientes investigaciones que demuestran efectos diferenciales del herbicida administrado solo o en forma combinada con otros compuestos de uso agropecuario.

De modo que, como conclusiones parciales basadas en los contenidos de este capítulo se puede establecer que:

1. El glifosato, el AMPA o el POEA no parecen ser sustancias comprobadamente tóxicas para mamíferos no humanos expuestos a dosis consideradas relativamente bajas en relación a los datos NOAEL disponibles.
2. Cualquiera de estas tres sustancias, solas o asociadas, desarrollan efectos tóxicos o indeseables en roedores, a dosis consideradas relativamente altas con relación a los datos NOAEL disponibles.
3. Se han constatado grandes limitaciones en la disponibilidad de resultados de investigaciones concernientes a las vías de exposición al glifosato, así como respecto a los efectos biológicos en asociación con otros agroquímicos. Resulta imprescindible la realización inmediata de estudios sobre los efectos de agroquímicos asociados con supuestos excipientes inertes, como así también con productos activos entre sí.
4. Vista la evidente dependencia de los efectos con la dosis administrada, resulta necesario tomar todos los recaudos posibles de bioseguridad, implementando estrictos controles como parte de un sistema integral de gestión y fiscalización continua para la comercialización y aplicación de formulados comerciales que contengan glifosato, AMPA o POEA como componentes únicos o asociados.
5. Resulta necesario implementar en forma inmediata, determinaciones de exposición real de poblaciones de mamíferos (especialmente en zonas rurales) al glifosato, el AMPA y al POEA y, concomitantemente, a otros agroquímicos utilizados en las mismas zonas de aplicación de formulados comerciales que contengan glifosato.
6. No existen valores NOAEL confiables o fehacientes para muchas otras especies de mamíferos distintas a las reportadas. Estas especies no investigadas podrían evidenciar un impacto ambiental significativo. Profundizando la investigación en torno a otras especies de mamíferos sería posible evaluar los verdaderos riesgos derivados del empleo de estas tres sustancias y su impacto sobre diferentes aspectos del metabolismo de mamíferos (no humanos) aún no considerados en la literatura científica disponible a la fecha.
7. La absorción del glifosato por vía cutánea es escasa y por vía oral es limitada.
8. El glifosato se distribuye en todos los tejidos una vez absorbido.
9. Un escaso porcentaje del glifosato absorbido se biotransforma mediante hidrólisis generando el metabolito AMPA
10. La excreción del glifosato es rápida con una vida media de 2 a 3 horas.
11. El glifosato no se bioacumula en caso de exposiciones únicas y lo hace en muy baja proporción en casos de exposiciones repetidas.
12. El probable mecanismo de acción tóxica del glifosato podría ser por desacople de la fosforilación oxidativa.
13. El glifosato y el AMPA son sustancias ligeramente tóxicas para mamíferos, con dificultades para su absorción por todas las vías no parenterales.

4.9 Bibliografía.

Adam, A, Marzuki A, Rahman HA, Aziz MA, "The oral and intracranial toxicities of Roundup and its components to rats". *Vet. Human Toxicol.* 1997; 39: 147-151.

- Apra C, Colosio C, Mammone T, Minoia C, Maroni M. "Biological monitoring of pesticide exposure: a review of analytical methods". *J. Chromatography* 2002; 769: 191-219.
- Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. "An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on spontaneous abortion in Ontario farm population". *Environ. Health Prospect* 2001; 109: 851-857.
- Astiz M, Alaniz MJT de, Marra CA. "Antioxidant defense system in brain and liver of rats simultaneously intoxicated with frequently used agrochemicals". *Environ. Toxicol. Pharmacol.*; en prensa.
- Astiz M, Alaniz MJT de, Marra CA. "The impact of simultaneous intoxication with agrochemicals on the antioxidant defense system in rat". *Pest. Biochem. Physiol.* 2009; 94: 93-99.
- Astiz M; Alaniz MJT de, Marra CA. "Effect of pesticidas on cell survival in liver and brain rat tisúes". *Ecotoxicol. Environ. Safety*; en prensa.
- Basrur P. "Disrupted sex differentiation and feminization of man and domestic animlas". *Environ. Res.* 2006; 100: 18-38.
- Bircht MD. *Toxicological evaluation of glyphosate*. (No publicado). Younger Laboratories Inc., St. Louis, MO; 1973.
- Blakley BR. "Effect of Roundup and Tordon 202C herbicides on antibody production in mice". *Vet. Hum. Toxicol.* 1997; 39: 204-206.
- Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, Roggieri P, Abbondandolo A. "Genotoxic activity of glyphosate and its comercial formulation Roundup". *J. Agric. Food Chem.* 1997; 45: 1957-1962.
- Branch DK. *Irritation of isopropylamne salt of gliphosate salt to rats*. (No publicado). Monsanto Environ. Health Lab., St. Louis, MO; 1981.
- Caglar S, Kolayanka D. "The effect of sub-acute and sub-chronic exposure of rats to the glyphosate-based herbicide Roundup". *Environ. Toxicol. Pharmacol* 2008; 25: 57-62.
- Cahn P, Mahler J. "NTP technical report of the toxicity studies on glyphosate (CAS n° 1071-83-6) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice". *Toxic. Rep. Ser.* 1992; 16: 1-D3.
- European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. "Appendix II End Points and Related Information 1. Toxicology and metabolism". En: *Review report for the active substance glyphosate*. Comunidad Europea; 2002. Disponible en URL: http://forskarsbloggen.typepad.com/forskarsbloggen/files/list1_glyphosateen.pdf.
- Cox C. "Glyphosate fact sheets". *J. Pesticide Reform* 1995; 15: parte 1 y parte 2.
- Dallgrave E, Mantese FDG, Dalsenter PR, Langeloh A. "Acute oral toxicity of glyphosate in Wistar rats". *Online J. Vet. Res.* 2002; 1: 29-36.
- Dart, R.C. *Medical Toxicology*. Tercera Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2004: p. 1524.
- Daruich J, Zirulnik F, Giménez MS. "Effect of the herbicide glyphosate on enzyme activity in pregnant rats an their fetuses". *Environ. Res. Sect. A* 2001; 85: 226-231.

- EPA Office of Pesticide and Toxic Substances, U.S. “Second peer review of glyphosate”. Memo de W. Dykstra and GZ Ghali, Health Effects Division a R. Taylor, Registration Division, y Lois Rossi, Special Review and Re-registration Division. Washington DC; 30 de octubre de 1991.
- EPA. “Data validation”. Memo de K. Locke, Toxicology Branch, a R. Taylor, Registration Branch, Washington DC, 9 de agosto de 1978.
- EPA, Office of Pesticides and Toxic Substances. *Summary of the IBT review program*. Washington DC, 9 de agosto de 1983. .
- EPA, Communications and Public Affairs. *Note to correspondents*. Washington DC, 1 de marzo de 1991.
- EPA, Communications and Public Affairs. Press advisory. *EPA lists crops associated with pesticides for which residue and environmental fate were allegedly manipulated*. Washington DC, 29 de marzo de 1991.
- EPA, Office of Pesticide Programs. Special Review and Re-registration Division. Re-registration Eligibility Decision (RED): *Glyphosate*. Washington DC, septiembre de 1993.
- EPA, Communications, Education and Public Affairs. Press advisory, *Craven Laboratories, owner, and 14 employees sentenced for falsifying pesticide tests*. Washington DC, 4 de marzo de 1994.
- El-Shenawy N. “Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate”. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009; en prensa.
- Estes FL. *90-Day study subacute rat toxicity study. (Unpublished report)* International Research and Development Corporation, Manhattan, Michigan; 1979.
- Goldfrank, L.R. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7ma Edición. McGraw-Hill: New York, New York; 2002: p. 1404.
- Howe PK, Chott RC, McClanahan RH. *Metabolism of glyphosate in Sprague-Dowley rats. II. Identification, characterization, and quantization of glyphosate and its metabolites following intravenous and oral administration. (Unpublished report)*. Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO; 1988.
- Hazardous Substances Data Bank. *Glyphosate*. HSDB 2006. Disponible en URL: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~XMswGu:1>
- Koyama K, Koyama K, Goto K. “Cardiovascular effects of an herbicide containing glufosinate and surfactant: in vitro and in vivo analyses in rats”. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 1997; 145: 409-414.
- La Couteur DG, McLean AJ, Taylor MC, Woodham BL, Board PG. “Pesticides and Parkinson’s disease”. *Biomed. Pharmacother* 1999; 53: 122-130.
- Li AP, Long TJ. “An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate”. *Fund. Appl. Toxicol.* 1988; 10: 537-546.
- Lioi MB, Scarfi MR, Santoro A, Barbieri R, Zeni O, Di Bernardino D, Ursini MV. “Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro”. *Mutat. Res.* 1998; 403: 13-20.

Lioi MB, Scarfi MR, Santoro A, Barbieri R, Zeni O, Salvemmini F, Di Berardino D, Ursini MV. "Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX-E9636". *Environ. Mol. Mutagen.* 1998; 32: 39-46.

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

Malik J., Barry G, Kishore G. "The herbicide glyphosate". *Biofactors* 1989; 2: 17-25.

Mañas F, Torres MB, González Cid U, García Ovando H, Weyers A, Ugnia L, Vera IB, Hand L, Gorla Abrate N. "La genotoxicidad del herbicida glifosato evaluada por el ensayo cometa y por la formación de micronúcleos en ratones tratados". *Theoria* 2006; 1: 53-60.

Mañas F, Peralta L, Raviolo J, García Ovando H, Weyers A, Ugnia L, González Cid M, Larripa I, Gorla N. "Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests". *Environ. Toxicol. Pharmacol* 2009; en prensa.

Marc J, Mulner I, Boulben S, Hureau D, Durand G, Belle R. "Pesticide Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation". *Chem. Res. Toxicol.* 2002; 15: 326-331.

Monsanto. *Material Safety Data Sheet # 001071836*; 1989.

Mosudale DM, Coggins JR. "Purification and properties of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from seedlings of *Pisum sativum*". *L Planta* 1984; 160: 78-83.

Mueller MM, Rosenberg C, Siltanen H, Warttiovara T. "Fate of glyphosate and its influence on nitrogen-cycling in two Finnish agriculture soils". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1981; 27: 724-730.

NTP. "Technical report on toxicity studies of glyphosate (CAS n° 1071-83-6) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F mice". *Toxicity report series number 16, NIH publication 92-3135*, Julio 1992. U.S. Department of Health and Human Services, national Toxicology Program (NTP), Research Triangle Park, NC.

Peluso M, Munnia A, Bolognesi C, Parodi S. "32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup". *Environ. Mol. Mutagen.* 1998; 31: 55-59.

Peixoto Francisco. "Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation". *Chemosphere* 2005; 61: 1115-1122.

Reyna MS, Ruecker FA, (1985). Six month study of glyphosate administration by gelatine capsule to Beagle dogs. (Unpublished report). Monsanto Environ. Health Lab., St. Louis, MO.

Ridley WP, Mirley K. *The metabolism of glyphosate in Sprague-Dowley rats. I: Excretion and tissue distribution of glyphosate and its metabolites following intravenous and oral administration. (Unpublished report).* Monsanto Environmental Health Laboratory. St. Louis. MO; 1988.

- Rubin JL, Gainess CG, Jensen RA. "Glyphosate inhibition of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from suspension-cultured cells of *Nicotina glauca*". *Plant Physiol* 1984; 75: 839-845.
- Rueppel ML, Brightwell BB, Schaefer J. "Metabolism and degradation of glyphosate in soil and water". *J. Agr. Food Chem.* 1977; 25: 517-522.
- Sawada Y, Nagai Y., Ueyama, M., Yanamoto I. "Probable toxicity of the surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate". *Lancet* 1988; 6: 299.
- Sprinkle P, Meggitt WF, Penner D. "Adsorption, mobility, and microbial degradation of glyphosate in the soil". *Weed. Sci* 1975; 23: 229-234.
- Steele RW, Serdy FS, Conklin RA, Kimball SL. *Acute toxicity studies submitted in support of the registration of Roundup® Herbicide, Roundup®*. EPA Registration Nº 24-308. Glyphosate Technical. R.D. Nº 263; 1979.
- Tai T. "Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs". *Jpn. J. Toxicol.* 1990; 3: 63-68.
- Tasker EJ. *Teratology study in rats. (Unpublished report)* International Research and Development Corporation, Mattawan, MI; 1980.
- Tierney WJ. *A three month feeding study of glyphosate (Roundup Technical) in mice. (Unpublished report)*, Byo/Dynamics Inc., East Millstone, NJ; 1979.
- U.S. Congress House of Representatives. Committee on Government Operations. *Problems plague the environmental protection agency's pesticide registration activities*. House Report 98-1147, Washington DC, U.S. Government Printing Office; 1984.
- U.S. Dept. Justice. United States Attorney. *Western District of Texas. Texas Laboratory, its president, 3 employees indicated on 20 felony counts in connection with pesticide testing*. Austin, TX, 29 de septiembre de 1992.
- U.S. Environ. Protection Agency. *Glyphosate: pesticide tolerance. Final Rule-40 CFR, Part 180 (OPP-300736: FRL 6036-1). Fed. Reg. 63(195), 54058-54066*. EPA; 1998.
- Williams GM, Kroes R., Munro IC. "Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans". *Reg. Toxicol. Pharmacol* 2000; 31: 117-165.
- WHO. *Joint Meeting on Pesticide Residues: Glyphosate-Pesticide Residues in Food: Evaluation, part II Toxicology*. 1986. Disponible en URL: <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>.
- WHO. *Glyphosate. Environmental health criteria Nº 159*. WHO, Geneva; 1994.
- WHO. *Environmental Health Criteria Document No. 159: Glyphosate (1071-83-6)*. WHO, Geneva; 2005. Disponible en URL: <http://www.inchem.org/pages/ehc.html>.
- Yosuef MI, Salem MH, Ibrahim HZ, Helmi S, Seehy MA, Bertheussen K. "Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits". *J. Environ. Sci. Health B* 1995; 30: 513-534.

CAPITULO 5

EFFECTOS EN HUMANOS

5.1 Introducción.

Como ya se ha dicho, las formulaciones comerciales que contienen glifosato varían notablemente en su concentración, desde el 48% al 79% o más de glifosato. En general son preparados acuosos obtenidos por la mezcla de la sal isopropilamina (IPA) de glifosato, surfactantes, y otros compuestos minoritarios como antiespumantes, colorantes, biocidas, iones inorgánicos y reguladores de pH. La toxicidad de estas formulaciones es compleja, no sólo por el glifosato utilizado, del cual se utilizan cinco sales diferentes, sino también por la presencia del surfactante que varía en su naturaleza y concentración. La intoxicación de humanos con estos herbicidas no es debida sólo al principio activo sino que depende de la composición y concentración de los ingredientes de la mezcla. Es difícil separar la toxicidad del glifosato de la del producto formulado y, a su vez, considerar cuánto contribuye el surfactante en la toxicidad total. Estudios experimentales sugieren que la toxicidad del surfactante polioxietilnamino (POEA) es mayor que la toxicidad del glifosato solo. Existe suficiente evidencia para concluir que los productos formulados de glifosato que contienen POEA son más tóxicos que los que tienen otros surfactantes alternativos. (Bradberry y colaboradores, 2004)

5.2 Exposición de la población.

Resultados del estudio FFES (Farm Family Exposure Study) (Acquavella y colaboradores, 2004) mostraron que en pocos casos se hallaron niveles detectables en las orinas de los cónyuges de los trabajadores expuestos o de sus hijos. Solo dos, de 48 esposas (4%), presentaron niveles detectables el día de la aplicación siendo la concentración máxima de 3 ppb. De los 78 niños estudiados que estuvieron desarrollando tareas como asistentes en el manejo del glifosato (excepto uno), sólo 9 (12%) arrojaron niveles detectables. La concentración máxima de glifosato fue de 29 ppb en un chico de 15 años, asistente en el mezclado y la aplicación. La dosis sistémica máxima de glifosato en los agricultores, cónyuges y niños se estimó en 0,004; 0,00004 y 0,0008 mg/ Kg pc respectivamente. (Acquavella y colaboradores, 2004).

Se han publicado pocos estudios epidemiológicos que investigaron la asociación entre la exposición a glifosato con cáncer linfático (Nordstrom y colaboradores, 1998; Hardell & Erikson, 1999; McDuffie y colaboradores, 2001), o con efectos adversos sobre la reproducción (Savitz y colaboradores, 1997; Curtis y colaboradores, 1999; Arbuckle y colaboradores, 2002) o con déficit de atención o hiperactividad en niños (Garry y colaboradores, 2002). Sin embargo los resultados de tales estudios no establecen criterios claros y aceptables para determinar una relación causal. Las asociaciones son débiles y raramente significativas, con escaso número de casos estudiados, sin análisis de los posibles factores de confusión tales como las co-exposiciones a otros plaguicidas.

No existen mediciones actuales que permitan evaluar correlaciones entre las dosis internas y la magnitud de las exposiciones o las relaciones dosis-respuesta.

5.3 Estudios de irritación dérmica.

Los estudios de irritación dérmica con Roundup® en voluntarios humanos han mostrado solamente efectos de mediana intensidad (Williams, 2000). En dos estudios se

evaluó la exposición al Roundup® cuando fue aplicado durante 24 horas a una dilución de rociado normal (0,9%) o a mayor concentración (4,1%) observándose que no produce irritación o sensibilización en la piel. En otro estudio se evaluó la irritación aguda y acumulativa y la fotoirritación, y la alergia y fotoalergia del Roundup® entre otros productos. En pocos casos se observó irritación leve cuando se aplicó directamente en la piel el producto concentrado durante 24 horas, y no se observó sensibilización, fotoirritación o fotosensibilización dérmica. Los autores concluyen que el Roundup® es menos irritante que un detergente lavavajillas (Williams, 2000).

Existen otros reportes que observan dermatitis de contacto asociadas a la exposición dérmica secundaria al uso de glifosato formulado, que se ha atribuido al preservativo Proxel® (bencisotiazolin-3-ona) (Bradberry, Sally M y colaboradores, 2004).

5.4 Exposición ocupacional (producción o uso).

La exposición profesional al glifosato y/o sus formulaciones, ha sido objeto de estudio mediante el monitoreo del principio activo glifosato en numerosas oportunidades. En tales estudios se ha tenido en cuenta una amplia variedad de procedimientos de aplicación, formas de uso, cantidades aplicadas y variedad de equipos de protección personal. El contacto dérmico es la principal ruta de exposición tanto para los aplicadores como para personas dedicadas al mezclado y carga del producto. El mayor riesgo potencial de exposición es para los trabajadores que utilizan aspersores manuales para la aplicación del producto en grandes extensiones. La inhalación se considera una vía menor de exposición debido a la extremadamente baja tensión de vapor del glifosato. Se han utilizado -a fin de evaluar la exposición por esta vía- la dosimetría pasiva (evalúa exposición externa) y el biomonitoreo (evalúa dosis interna) (Chester y Hart, 1986; Franklin y colaboradores, 1986).

Un estudio controlado investigó el potencial efecto causado por la exposición al Roundup® en aplicadores en el estado de California (USA). Jauhiainen y colaboradores (1991) evaluaron efectos a corto plazo en aplicadores de glifosato. No se hallaron efectos a nivel hematológico, alteraciones en los resultados del laboratorio de bioquímica clínica, electrocardiograma, función pulmonar, presión arterial y ritmo cardíaco una semana después de la aplicación (Williams, 2000).

Temple y Smith (1992) reportaron que la exposición accidental al Roundup® puede causar irritación de ojos y piel, taquicardia, aumento de la presión arterial, náuseas y vómitos. Talbot y colaboradores (1991) informan de una exposición vía dérmica accidental de 6 individuos sin síntomas. Jamison y colaboradores (1986) evaluaron la función pulmonar en trabajadores de lino pretratado con glifosato 6 semanas antes y hallaron cambios en la función pulmonar en estos trabajadores, pero se estima que la concentración residual del glifosato 6 semanas después de aplicado sería excesivamente baja o inexistente con lo cual no sería el glifosato el responsable de la disfunción (Williams, 2000).

El biomonitoreo del glifosato es particularmente valioso ya que los estudios metabólicos muestran cuan rápidamente es excretado sin cambios en los mamíferos, vía urinaria, facilitando la interpretación de la exposición. Algunos estudios de

biomonitoreo, fueron realizados en trabajadores que aplican productos formulados de glifosato en una variedad de especies vegetales y en trabajadores de la madera.

Un estudio realizado en Canadá (Center de Toxicologie du Quebec, 1988) involucró a 45 trabajadores mezcladores, operadores, banderilleros y delanteros. Se recogieron 7 muestras de orina de cada trabajador durante el día de aplicación: una al inicio, 4 durante la aplicación, una al finalizar la jornada laboral y una a la mañana del día siguiente. Las concentraciones de glifosato en las muestras de orina de los banderilleros y de los operadores fueron $< 0,03$ ppm (límite de cuantificación). De las 33 muestras, 14 de mezcladores y dos de delanteros contenían glifosato en una concentración $> 0,003$ ppm, siendo la concentración máxima de $0,043$ ppm y $0,055$ ppm respectivamente. La concentración de glifosato en la orina de los trabajadores expuestos fue muy baja. La mayoría de las muestras arrojaron resultados no detectables.

Cowell y Steinmetz (1990) realizaron un estudio de biomonitorio en trabajadores aplicadores foliares utilizando aspersores manuales, un trabajador mezclador y varios repositorios (cargadores) del producto. Las muestras de orina para el monitoreo biológico de cada participante fueron recogidas durante 5 días, un día antes, el día de la aplicación del glifosato y los 3 días posteriores. Se analizaron 96 muestras de orina de las cuales 5 presentaron niveles cuantificables. La máxima concentración hallada fue de 14 ppb (ng/ml) y la máxima dosis interna estimada fue de $0,0006$ mg/Kg pc ($<$ a la IDA propuesta).

En otro estudio realizado en Finlandia en trabajadores aplicadores de glifosato mediante aspersión a presión, los resultados fueron comparados con los de un grupo control no expuesto. Se recogieron muestras de orina al finalizar la jornada laboral durante 5 días consecutivos y 3 semanas después de la última aplicación. Los niveles de glifosato en las muestras fueron menores al límite de detección (Jauhainen y colaboradores, 1991).

Lavy y colaboradores, (1992) determinaron la cantidad de glifosato excretada en la orina de 24 horas en 355 muestras de aplicadores. Se monitorearon durante 8 meses en algunos casos y 5 meses en otros, tomando muestras el día anterior, el día de la aplicación y los 4 días posteriores. El límite de cuantificación fue de 10 ppb (ng/ml) y no se detectó en ninguna de las muestras analizadas. Estos resultados fueron atribuidos a la muy limitada capacidad del glifosato para penetrar la piel de los trabajadores expuestos.

Acquavella y colaboradores, (2004) investigaron la exposición real a plaguicidas en trabajadores rurales y sus familias en Minnesota y Carolina del Sur (USA). Se seleccionaron familias de agricultores, cónyuge, y al menos un hijo con edad comprendida entre 4 y 18 años con residencia en la granja, que aplicaran plaguicidas (entre ellos el glifosato) a una distancia de hasta $1,6$ Km de su residencia. Se estudiaron 48 familias incluyendo 79 niños relacionados con la aplicación de glifosato. Los análisis se efectuaron sobre muestras de orina recolectadas de cada miembro de la familia durante 24 horas, del día anterior, del día de la aplicación y de 3 días posteriores a ésta. El límite de detección fue de 1 ppb (ng/ml). De los 48 agricultores, 29 (60%) arrojaron niveles detectables de glifosato en orina en el día de la aplicación. La concentración media fue de $3,2$ ppb, disminuyendo en el tiempo, y la concentración máxima fue de 233 ppb. Los agricultores que utilizaban guantes presentaron niveles más bajos que los

que no los utilizaban (2,0 comparado con 9,7 ppb). El número de veces que mezclaban o cargaban la formulación concentrada de glifosato se correlacionaba con la concentración del principio activo en la orina. También se encontró buena correlación entre la concentración en orina y el uso de tractores abiertos.

La exposición dérmica luego del uso de glifosato formulado puede causar irritación dérmica y dermatitis de contacto (reportes ocasionales). Probablemente estos efectos sean debidos al preservativo Proxel[®] (bencisotiazolin-3-ona). La vía inhalatoria es una vía menor de exposición pero la neblina del spray puede causar molestias nasales, gusto desagradable en la boca e irritación de garganta. La exposición de los ojos puede provocar conjuntivitis, y daño superficial de córnea. (Bradberry, Sally M y colaboradores, 2004).

Un estudio prospectivo de cohorte realizado en Iowa, Carolina del Norte (USA) (De Roos A.J. y colaboradores, 2005) evaluó la asociación entre exposición a glifosato en 57.311 trabajadores aplicadores y la incidencia de cáncer. El 75,5% de los casos utilizó siempre glifosato. Fueron evaluados 12 subclases de cáncer. Los resultados indicaron que no se halló asociación entre una mayor incidencia de todos los cánceres estudiados y la exposición al glifosato. Los autores sugieren una posible asociación con una mayor incidencia de mielomas múltiples, que debería confirmarse con nuevos estudios con mayor número de casos.

Los efectos observados con mayor frecuencia en casos de exposición a productos formulados con glifosato, son la irritación ocular, la rinitis (Slager y colaboradores, 2009), el eritema multiforme (Heras-Mendazza y colaboradores, 2008) y otras reacciones dérmico-irritativas (Amerio y colaboradores, 2004).

5.5 Exposición accidental, intencional y ambiental.

Varias publicaciones describen los efectos observados en casos de ingestiones accidentales o intencionales de formulados conteniendo glifosato. En la mayoría de los casos, fueron ingeridas grandes cantidades del herbicida provocando alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares y renales y a veces la muerte (Talbot y colaboradores, 1991; Tominack y colaboradores, 1991; Lee y colaboradores, 2000). Los síntomas clínicos observados en casos de suicidios sugieren que la causa de muerte fue el shock hipovolémico (Sawada y colaboradores, 1988 y Tominack y colaboradores, 1989). Varios autores han señalado que los surfactantes presentes en las formulaciones de glifosato serían los responsables del cuadro clínico pero no existen evidencias concluyentes. Similar respuesta se ha observado en casos de ingestión del agente surfactante (POEA) por lo cual se ha sugerido que la toxicidad aguda del Roundup[®] está dada por el surfactante (Williams, 2000).

Varios estudios señalan los efectos observados después de ingestas intencionales o accidentales de Roundup[®]. Exposiciones accidentales sólo arrojan efectos leves a moderados, no habiéndose reportados casos fatales (Williams, 2000; Goldstein y colaboradores, 2002).

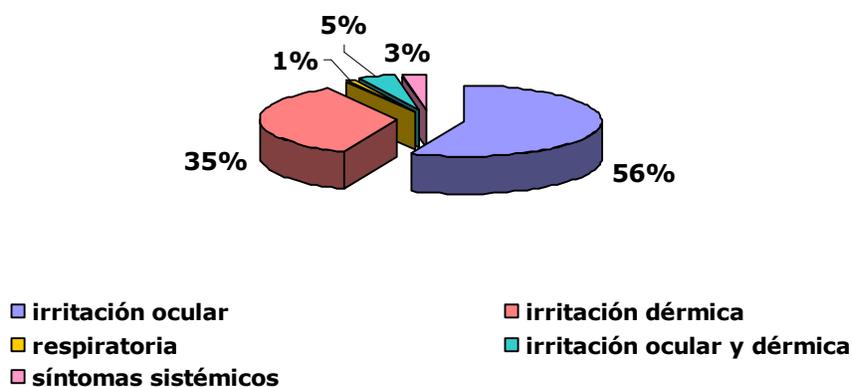
Sawada y colaboradores, (1988) y Tominack y colaboradores, (1991) informan que la ingesta de 104 y 120 ml no provocó la muerte mientras que una ingesta de 206 y

263 ml sí la produjo. Los autores concluyen que la toxicidad aguda en humanos es baja y coincidente con los resultados de los estudios de toxicidad aguda en ratas.

Talbot y colaboradores (1991) reportan que en casos de ingestas intencionales no es la hipovolemia la responsable de la muerte sino un shock cardiovascular. Otros factores como lesiones en la laringe, y broncoaspiración estarían relacionados con casos fatales y cambios patológicos específicos luego de intoxicaciones con Roundup® (Menkes y colaboradores, 1991; Chang y colaboradores, 1995; Hung y colaboradores, 1997).

En California-USA, el glifosato se halla entre los plaguicidas mayormente involucrados en casos de intoxicaciones (California EPA, 1996). De acuerdo a Goldstein y colaboradores (2002), quienes realizaron una revisión de los casos informados en la región, el glifosato presentó una baja toxicidad entre los plaguicidas utilizados en California. Los síntomas mas frecuentes informados incluyen irritación ocular, dérmica, respiratoria y síntomas sistémicos y casos de exposición asintomáticos.

Figura 5-1: Casos de intoxicación por glifosato en California, Años 1882-1997 (n=815)



Fuente Goldstein y colaboradores (2002)

Acquavella y colaboradores (1999) evaluaron los efectos oculares en 1513 casos de exposición a productos formulados con glifosato en el período 1993-1997. El 21% no presentaron lesiones y el 70% sólo síntomas menores. Ninguno de los casos presentó cambios estructurales o funcionales en el ojo. Esta información es importante ya que los estudios en animales indican que el glifosato ácido es un irritante ocular.

Barbosa y colaboradores (2001), reportan un solo caso de un hombre de 54 años el cual accidentalmente se aplicó por aspersión un formulado a base de glifosato. Dentro de las 6 horas de ocurrido el accidente desarrolla erupción generalizada e hiperemia de la conjuntiva.

La ingestión accidental de formulaciones de glifosato se ha asociado con fallas gastrointestinales leves, o pasajeras. La mayoría de los casos reportados en la literatura señalan ingestiones deliberadas de formulaciones concentradas de Roundup® (41% de glifosato como IPA y 15% de POEA). Existe una razonable correlación entre la cantidad ingerida y la probabilidad de muerte o serias secuelas sistémicas. La ingestión de más de 85 ml del formulado concentrado causa significativa toxicidad en adultos. Es

común observar efectos corrosivos a nivel gastrointestinal, dolor en boca, garganta y región epigástrica y disfagia. Las alteraciones hepáticas y renales son frecuentes. El distrés respiratorio, pérdida de la conciencia, edema pulmonar, shock, arritmias, falla renal, acidosis metabólica y hipercalemia son comunes en casos severos. La bradicardia y las arritmias ventriculares son frecuentes en las etapas pre-terminales (Bradberry, Sally M y colaboradores, 2004).

Se ha reportado el caso de una mujer de 57 años que por ingesta de grandes cantidades de glifosato presentó acidosis metabólica, falla respiratoria, shock y muerte. De acuerdo a los autores, (Chirn-Bin C. y colaboradores, 2009) el responsable sería el surfactante presente en el producto formulado.

5.6 Poblaciones vulnerables.

5.6.1 Riesgos de la exposición de población femenina en edad fértil.

Los estudios de Richard S. y colaboradores (2005) y Benachour y Séralini (2009) demuestran que el Roundup® disminuye la viabilidad de las células placentarias JEG3 siendo por lo menos 2 veces más eficiente que el glifosato e induce la muerte celular programada (apoptosis). El primer efecto aumenta con el tiempo de exposición y se ha obtenido a concentraciones 10 veces menores que las indicadas para el uso agrícola.

El glifosato actúa como disruptor de la actividad del Cit P450 aromataasa en células placentarias humanas luego de 18 horas de exposición y también puede afectar la expresión génica de la aromataasa, desde concentraciones 100 veces más bajas que las utilizada en el agro. Este efecto se amplifica mínimamente, en un 0,02%, en presencia de los coadyuvantes presentes en el Roundup® facilitando la penetración celular, lo cual debería considerarse en la evaluación del producto.

El Roundup® debe ser considerado como un potencial disruptor endócrino. Además, a dosis aún menores que las utilizadas en la agricultura, la toxicidad en las células placentarias induce problemas en la reproducción (Richard S. y colaboradores, 2005).

Asimismo, se ha reportado que el glifosato puede alterar la expresión de genes humanos que se hallan bajo control de los estrógenos (Hokanson y colaboradores, 2007).

Los hallazgos de estudios epidemiológicos indican que la exposición ocupacional de mujeres a ciertos plaguicidas (herbicidas fenoxi, glifosato, triacinas, tiocarbamatos) se ha asociado a abortos espontáneos y fertilidad reducida y, también en caso de exposición de la pareja masculina. Ciertos factores pueden incrementar el riesgo, tales como el uso de equipos de protección personal inadecuados y la edad de la mujer. Para la población general la exposición a residuos de plaguicidas en alimentos parece estar bajo control en Europa. Sin embargo es necesario contar con mayores datos de residuos de contaminantes alimentarios o de exposición por contaminación ambiental, por ejemplo, durante las actividades de aplicación agropecuaria. No hay suficientes datos para evaluar las consecuencias sobre la salud, si las hay, por tales exposiciones. Igualmente existe la necesidad de identificar biomarcadores apropiados y los consiguientes programas de biomonitoreo. La exposición a pesticidas continúa siendo un tema de salud reproductiva, dado su sostenido uso y su relación con la

seguridad alimentaria, la mejora de la evaluación del ambiente y de la salud, lo que merece soporte e implementación (Rescia M. y colaboradores, 2007).

5.6.2. Riesgos de la exposición de población infantil.

Garry (2004) estima que ciertos efectos adversos de los plaguicidas ocurren más frecuentemente en niños debido a la vulnerabilidad de dicha etapa del desarrollo. Asimismo se plantea el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.

Los niños que residen en granjas agrícolas tienen la potencialidad de estar expuestos a plaguicidas. El monitoreo biológico se utiliza a menudo para evaluar esta exposición. Sin embargo la exposición es incierta a menos que se pueda estimar la dosis. En 2001, 118 niños (66 de viviendas rurales agrícolas y 52 no agrícolas) de Iowa, USA fueron estudiados por Curwin y colaboradores (2007), a fin de evaluar la exposición a estas sustancias. Se tomaron muestras de orina en dos oportunidades separadas por un mes, a cada niño, luego de la aplicación de algún plaguicida. Se calcularon las dosis estimadas de exposición para atrazina, metolaclor, clopirifós y glifosato a partir de las concentraciones de sus metabolitos en orina. Excepto para el glifosato, las dosis de los plaguicidas en los niños de viviendas rurales agrícolas fueron altas comparados con los no agrícolas. La dosis estimada de glifosato más elevada fue de 0,34 mg/kg/día, diez veces más baja que el NOAEL (NOAEL de 3,0 mg/kg pc/día).

5.7 Genotoxicidad y carcinogénesis

La potencial genotoxicidad del glifosato y del Roundup®, su producto formulado, fue evaluado por Bolognesi C. y colaboradores (1997) mediante la inducción al daño del ADN y en cromosomas tanto en estudios *in vivo* e *in vitro*. Luego de inyecciones intraperitoneales con dosis de 300 mg/kg de glifosato y Roundup® a ratones Swiss CD1 se evaluó el daño al ADN mediante elusión alcalina y cuantificación de la 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en hígado y riñón. También se evaluó el daño cromosómico en médula ósea mediante el ensayo de frecuencia de micronúcleos en ratones y por el ensayo de micronúcleos en linfocitos humanos. Tanto el ensayo de daño al ADN (simple rotura de filamento) como la 8-OHdG indican un significativo incremento de alteraciones microsomaes con ambas sustancias *in vivo* e *in vitro*. El producto formulado presenta una débil actividad genotóxica.

El potencial genotóxico del glifosato ha sido extensamente estudiado con una amplia variedad de ensayos tanto *in vivo* como *in vitro*, incluyendo mutación genética, daño al ADN, y reparación del ADN. Los resultados fueron negativos de acuerdo a diversas guías de procedimiento (test guidelines). Es poco probable que el glifosato sea genotóxico. Además no existe evidencia en estudios animales que permitan concluir que el glifosato resulte carcinógeno. Por todas estas razones se concluye que es improbable que el glifosato posea riesgo de ser carcinógeno para el ser humano. (FAO- WHO, 2004).

Monroy y colaboradores (2005) realizaron un estudio sobre genotoxicidad del glifosato en células humanas normales (GM38) y en células humanas de fibrosarcoma (HT1080) y evidenciaron daño en el ADN después del tratamiento con glifosato en

concentraciones de 4,0 a 6,5 mM para las células normales y de 4,75 a 5,75 mM para las células de fibrosarcoma. Los autores concluyen que el glifosato puede alterar la estructura del ADN en células de mamíferos.

A fin de evaluar la genotoxicidad del glifosato y su probable mecanismo mediante marcadores de estrés oxidativo, Mañas y colaboradores (2009a) realizaron un estudio *in vitro* aplicando el ensayo cometa en células Hep-2, observando un incremento significativo del daño al ADN en un rango de concentraciones comprendido entre 3 y 7,5 mM. El ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos en concentraciones de glifosato de 0,2 a 6 mM no mostró un efecto significativo. El ensayo de micronúcleos en ratones provocó un incremento significativo a concentraciones de 400 mg/Kg pc. También fueron evaluados los marcadores oxidantes, ácido tiobarbitúrico (TBARS), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) los cuales fueron cuantificados en diferentes órganos de ratones, como posibles indicadores del mecanismo genotóxico. Se observó un incremento de las actividades enzimáticas aún cuando el glifosato a una dosis de 400 g/Kg pc no induce cambios celulares por peroxidación lipídica (TBARS) en hígado, pulmones y riñón de ratón, pero los autores no descartan un potencial mecanismo genotóxico por estrés oxidativo.

Dos estudios realizados en células humanas indicarían que el glifosato puede alterar la estructura del ADN en células de mamíferos (Lueken y colaboradores, 2004; Mlandinic y colaboradores, 2009).

El AMPA no presenta características como potencial genotóxico tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* (FAO-WHO, 2004).

El estudio de la lipoperoxidación en ratas preñadas expuestas oralmente a 1% de glifosato demuestra que se produce una sobrecarga de los sistemas antioxidantes de defensa (Beret y colaboradores, 2005).

Se evaluó el daño al ADN usando el ensayo cometa en una población de trabajadores ecuatorianos expuestos a glifosato con surfactante. Los resultados indicaron un aumento del efecto genotóxico (Paz-y-Miño y colaboradores, 2007).

Un estudio posterior realizado por Mañas y colaboradores, (2009b) evaluó la genotoxicidad *in vitro* del AMPA utilizando el ensayo cometa en células Hep-2 luego de 4 horas de incubación a concentraciones comprendidas entre 2,5–7,5mM, y el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos después de 48 horas de exposición en concentraciones de 1,8 mM. El mismo grupo de investigadores realizaron estudios *in vivo* mediante el ensayo de micronúcleos en ratones con dosis de AMPA de 200 a 400 mg/kg. Se observó un aumento del daño al ADN mediante el ensayo cometa, en linfocitos humanos se encontró significativos efectos clastogénicos a concentraciones de 1,8 mM y se observó un significativo incremento de micronúcleos en el ensayo *in vivo*. Los autores concluyen que el AMPA es genotóxico en los tres ensayos realizados.

El mieloma múltiple ha sido relacionado con los agricultores por más de treinta años. Sin embargo, es poco clara la magnitud del riesgo ni cuanto contribuye la exposición agraria. Perrotta C. y colaboradores (2008) realizaron una revisión (desde 1970 a 2007) en el cual los autores estiman que los agricultores tendrían un riesgo aumentado de mieloma múltiple. Sin embargo la mayor limitación de estos estudios es la heterogeneidad entre los estudios y la evidencia de publicaciones sesgadas en algunos modelos.

5.8 Enfermedad de Parkinson y glifosato.

Gorell y colaboradores (1998) evaluaron la exposición a plaguicidas en trabajadores rurales, uso de aguas y residencia en zonas rurales como factores de riesgo de la enfermedad de Parkinson, en un estudio caso-control en Detroit-USA. Estudiaron 144 pacientes de más de 50 años y 464 casos control. Encontraron una asociación significativa con la exposición ocupacional a herbicidas y a insecticidas, pero no a fungicidas, en los agricultores pero los autores consideran que no debe ser tomada en cuenta por la sola exposición a estas sustancias.

Estudios epidemiológicos y reportes de casos proveen evidencia de una asociación entre la enfermedad de Parkinson y la exposición anterior a plaguicidas. La susceptibilidad a los efectos adversos de los pesticidas y a otros neurotóxicos depende de la variabilidad del metabolismo de los xenobióticos posiblemente generados por el polimorfismo genético, edad y a la variación en la exposición a agentes ambientales incluidos los pesticidas. La simple hipótesis mecanística de la asociación de estas sustancias con la enfermedad de Parkinson es que el plaguicida o sus metabolitos son tóxicos directos de la mitocondria aunque la modulación del metabolismo de los xenobióticos por pesticidas provee una hipótesis adicional o alternativa (Le Couteur D.G. y colaboradores, 1999).

Williams y colaboradores (2000) señalan que se han informado casos que describen la enfermedad de Parkinson en individuos expuestos a sustancias orgánicas persistentes, herbicidas incluido el glifosato, paraquat y diquat, fungicidas como el maneb y otros carbamatos.

Barbosa y colaboradores (2001), reportan un solo caso de un hombre de 54 años el cual accidentalmente se aplicó por aspersión un formulado a base de glifosato. Un mes más tarde presenta síntomas parkinsonianos en las cuatro extremidades y 1 año después temblor en una mano y déficit de memoria. Este único caso no es suficiente para demostrar una relación entre exposición al glifosato y la enfermedad de Parkinson. Se necesitan nuevos estudios en animales de experimentación y experiencia en humanos. Además, la hipótesis de un posible mecanismo de acción por vía de la formación de glicina no se sostiene en base a los datos sobre metabolismo existentes. Es poco probable que el glifosato induzca la enfermedad de Parkinson u otra enfermedad neurológica en humanos o animales (Williams y colaboradores 2000).

Engel y colaboradores (2001) en un estudio epidemiológico de cohorte estudió la correlación entre la enfermedad de Parkinson y el tiempo de exposición ocupacional a pesticidas sobre una población de 310 hombres, la mayoría trabajadores de huertas. Encontró una asociación entre el parkinsonismo con una larga historia de exposición ocupacional a pesticidas, pero no halló asociación con ninguno de ellos en especial. Estos hallazgos son similares a los informados por otros autores.

Según un trabajo publicado por Firestone y colaboradores (2005) los autores observaron una asociación entre exposición a plaguicidas y la enfermedad de Parkinson y encontraron que la exposición ocupacional es consistente con un creciente número de trabajos que evalúan dicha exposición y la enfermedad. Sin embargo la carencia de una asociación significativa, la ausencia de asociación con exposiciones domésticas, y una débil asociación con exposiciones rurales sugieren que los plaguicidas no juegan un importante rol etiológico en esta enfermedad.

De acuerdo a Peixoto F. (2005) el glifosato solo no muestra ningún efecto relevante sobre la bioenergética mitocondrial mientras que el Roundup® si lo hace,

estimulando la respiración mediada por el succinato, con colapso simultáneo del potencial eléctrico de membrana a una concentración 15 mM. Las diferencias en la toxicidad observadas entre el glifosato solo y el Roundup® pueden atribuirse a algún producto formulado o a efectos sinérgicos del glifosato y sus productos en la formulación.

Una revisión realizada por Brown Terry P. y colaboradores (2006) encuentra una relación relativamente consistente entre exposición a plaguicidas y enfermedad de Parkinson. Esta relación es más fuerte cuando se trata de exposiciones a herbicidas e insecticidas. Los datos toxicológicos indican que el paraquat y la rotenona pueden tener efectos neurotóxicos que potencialmente pueden jugar un importante rol en el desarrollo de la enfermedad, existiendo poca información sobre otros plaguicidas. El peso de la evidencia es suficiente para concluir que existe una asociación genérica entre exposición a plaguicidas y enfermedad de Parkinson, pero es insuficiente como para concluir que exista una relación causal o que tal relación existe para cualquier plaguicida en particular o alguna combinación en especial y otras exposiciones tóxicas exógenas.

En una revisión realizada por Hatcher, J. M. y colaboradores (2008) se examina la evidencia existente respecto a la habilidad de los distintos subgrupos de plaguicidas de incrementar la incidencia de la enfermedad de Parkinson. La exposición al plaguicida no sería la causa de la enfermedad. La exposición en algunos momentos durante la patogenia, que se ha sugerido que ocurre durante décadas, puede acelerar el proceso neurodegenerativo. Sin embargo, estas sustancias pueden ser inocuas, ya que no parecen iniciar el proceso de la enfermedad, sin que se asocien otros factores de riesgo como los genéticos o metabólicos. Asociado con posibles riesgos mecanísticos sobre el sistema dopaminérgico tales compuestos producen leves efectos tóxicos, pero, cuando la exposición persiste durante décadas, sus efectos acumulativos pueden acelerar el curso de una enfermedad progresiva. Alternativamente, exposiciones agudas a altas dosis de la sustancia que producen alteraciones mitocondriales o inducen daño oxidativo, pueden iniciar un proceso neuroinflamatorio y persistir por muchos años. Los autores proponen que estas sustancias combinadas con condiciones relevantes del ambiente deben ser evaluadas para estimar su capacidad para acelerar la enfermedad de Parkinson y no meramente la singular causalidad de estas sustancias. Muchas de las sustancias asociadas con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson tienen una vida media muy larga tanto en el ambiente como en el organismo humano. No es el caso del glifosato.

5.9 Otros efectos en humanos.

Un estudio realizado por Walsh (2000) demuestra que un herbicida formulado que contiene glifosato inhibe la producción de progesterona en células Leydig de ratón pero no lo hace el glifosato solo.

Investigaciones realizadas por Garry y colaboradores (2002) muestran un aumento del riesgo de defectos de nacimiento y de anomalías en el desarrollo en hijos de aplicadores de plaguicidas.

Otro estudio realizado en USA por Schreinemachers (2003) demuestra una asociación entre la producción de granos tratados con herbicidas clorofenoxi con un mayor riesgo en el nacimiento de defectos cardiovasculares/respiratorios.

Danuta Pieniążek y colaboradores (2004) estudiaron el efecto de la exposición de eritrocitos humanos a diferentes concentraciones de Roundup Ultra 360 SL® y a su

ingrediente activo el glifosato (100 a 1500 ppm) por incubación durante 1 a 24 horas. Luego de 1 hora sólo el producto formulado a 500 ppm aumenta el nivel de metahemoglobina, y se observa peroxidación lipídica y a 1500 ppm hemólisis. El glifosato sólo produce metahemoglobina y peroxidación lipídica a dosis mayores (1000 ppm). Ni el glifosato ni su producto formulado causan cambios significativos en los niveles del glutatión pero aumentan la actividad de las catalasas. El producto Roundup Ultra 360 SL® causa mayores cambios en las funciones del eritrocito que el glifosato puro lo cual probablemente sea el resultado de los aditivos presentes en el producto formulado. Teniendo en cuenta la baja acumulación del glifosato y del Roundup Ultra 360 SL® en los organismos, así como la dosis a la cual se observan cambios en los eritrocitos, se puede concluir que tanto el producto formulado como el glifosato son seguros para los eritrocitos humanos.

Las malformaciones genitales constituyen el defecto de nacimiento más frecuente en hombres y animales domésticos y aparecen mayormente en el sexo masculino, dado que son necesarios muchos genes para la diferenciación sexual masculina. La dosis precisa, el tiempo, y la coordinación necesaria para la expresión, se adicionan a la influencia de factores externos en varias etapas en la diferenciación sexual. La identificación de los genes involucrados en la cascada de la diferenciación sexual es responsable del 85% de las anomalías sexuales en humanos y en animales domésticos y no son atribuibles a aberraciones cromosómicas o a mutaciones de un gen conocido. Dado que la mayoría de las malformaciones individuales severas son incapaces de reproducirse, la alta proporción de esos defectos tiene que ser el resultado de nuevas mutaciones o de la colaboración de factores ambientales con los genes. En la población humana, donde la endogamia no es la norma, tales incrementos pueden reflejar nuevas mutaciones inducidas por el ambiente o interacciones de agentes ambientales con genes sensibles a hormonas. Los diferentes componentes del ambiente pueden jugar un importante rol en el proceso de disrupción endócrina (Parvathi K. Basrur, 2006).

Existen dificultades para establecer una relación causal entre exposición a las sustancias químicas y enfermedades o alteraciones a la salud humanas cuando las mezclas de sustancias es el factor causal a examinar y cuando los controles tienen algún grado de contaminación. A pesar de esto, se ha demostrado un incremento significativo del riesgo para varias malformaciones congénitas del sistema nervioso central, cardiovasculares, urogenitales, defectos en miembros y faciales, todo lo cual se ha demostrado luego de exposiciones de los padres a varios o específicos pesticidas. Lo mismo se ha observado cuando se analizaron los datos de retraso en el crecimiento y deterioro del neurodesarrollo, involucrando anomalías funcionales de largo y corto tiempo. Sin embargo, las investigaciones epidemiológicas tienen muy poca influencia sobre las autorizaciones de los pesticidas (Wattiez C., 2007).

5.10. Conclusiones parciales.

Exposición de la población: Son escasos los trabajos publicados que permiten evaluar la exposición de la población general mediante correlaciones entre las dosis internas y la magnitud de las exposiciones o las relaciones dosis-respuesta. Los estudios epidemiológicos encontrados no demuestran correlación entre exposición al glifosato e incidencia de cáncer, efectos adversos sobre la reproducción, o déficit de atención o hiperactividad en niños.

Irritación dérmica: Se observa irritación leve cuando el producto formulado concentrado se aplica directamente en la piel, y no se observa sensibilización, fotoirritación o fotosensibilización dérmica en humanos.

Exposición de trabajadores: La exposición cutánea por el uso de glifosato formulado puede causar irritación dérmica y dermatitis de contacto. La vía inhalatoria es una vía menor de exposición pero la neblina del spray puede causar molestias nasales, gusto desagradable en la boca e irritación de garganta. La exposición en ojos puede provocar conjuntivitis, y daño superficial de córnea. Los datos sobre la asociación entre exposición a glifosato en trabajadores aplicadores y la incidencia de 12 clases de cáncer, indican que no se halló asociación para “todos los cánceres”, aunque se sugieren nuevos estudios para evaluar asociación con incidencia de mieloma múltiple.

Exposición intencional y accidental: En casos de ingestas de grandes cantidades con fines suicidas o accidentales, la causa de muerte es debida a shock hipovolémico o cardiogénico. Se observan lesiones en la laringe, y aspiración del vómito en los pulmones que estarían relacionados con la letalidad y cambios patológicos específicos luego de intoxicaciones con Roundup®. Otros efectos observados son corrosión a nivel gastrointestinal, dolor en boca, garganta y región epigástrica y disfagia. Las alteraciones hepáticas y renales son frecuentes. En casos severos, son comunes el distrés respiratorio, pérdida de la conciencia, edema pulmonar, shock, arritmias, falla renal, acidosis metabólica y hipercalemia. La bradicardia y las arritmias ventriculares son frecuentes en las etapas pre-terminales. Existe una razonable correlación entre la cantidad ingerida y la probabilidad de muerte, o de serias secuelas sistémicas. Los surfactantes presentes en las formulaciones de glifosato serían los responsables del cuadro clínico, aunque no existen evidencias concluyentes. La exposición oral accidental a pequeñas cantidades de glifosato sólo se ha asociado con fallas gastrointestinales leves, o pasajeras, y no se han reportado muertes en estos casos. Los efectos observados con mayor frecuencia en casos de exposición a productos formulados con glifosato, son la irritación ocular, la rinitis, el eritema multiforme y otras reacciones dérmico-irritativas.

Riesgos de la exposición de población femenina en edad fértil: El Roundup® y el glifosato disminuyen la viabilidad de las células umbilicales y placentarias humanas (JEG3) e inducen la muerte celular programada (apoptosis). En todos los estudios el formulado comercial resultó más dañino que el glifosato en concentraciones 10 veces menores que las indicadas para el uso agrícola. Asimismo, se ha reportado que el glifosato puede alterar la expresión de genes humanos que se hallan bajo control por estrógenos. Aún cuando no se discuten las conclusiones a la que arriban los autores, las concentraciones utilizadas en los estudios no son esperables como consecuencia de la exposición humana por uso adecuado del producto, tanto en la población general como en la trabajadora, debido a su muy baja absorción y rápida eliminación. Estudios epidemiológicos indican que la exposición ocupacional de mujeres a ciertos plaguicidas (incluido el glifosato) se ha asociado a abortos espontáneos y fertilidad reducida y, también en casos de exposición de la pareja masculina. Ciertos factores pueden incrementar el riesgo, tales como el uso de equipos de protección personal inadecuados y la edad de la mujer. No existen datos al respecto en Argentina.

Riesgos de la exposición en población infantil: No existiría riesgo por la exposición al glifosato en niños de viviendas rurales agrícolas. Esta aseveración surge de resultados de investigaciones realizadas en otros países. No existen datos al respecto en Argentina.

Genotoxicidad y carcinogénesis: Es improbable que el glifosato posea riesgo de ser carcinógeno para el ser humano, aún cuando dos estudios realizados en células humanas indicarían que el glifosato puede alterar la estructura del ADN en células de mamíferos. Varios estudios realizados con glifosato indican daño al ADN y alteraciones de los indicadores de estrés oxidativo en ensayos experimentales en roedores, tanto del glifosato como del producto formulado Roundup®. El ensayo de micronúcleos en ratones provoca un incremento significativo a concentraciones de 400 mg/Kg pc. Utilizando AMPA los autores estiman que es genotóxico en las concentraciones estudiadas. Se señala que las concentraciones utilizadas en los ensayos son sumamente elevadas e improbables de hallarse en medios biológicos humanos, con lo cual se estima que es poco probable que exista riesgo para la salud humana.

Enfermedad de Parkinson y glifosato: Numerosos trabajos evaluaron la exposición a plaguicidas y la enfermedad de Parkinson, pero no se halló una asociación significativa o sólo una débil asociación con exposiciones rurales. La relación entre exposición a plaguicidas y enfermedad de Parkinson es más fuerte cuando se trata de exposiciones a herbicidas o insecticidas. El paraquat y la rotenona son neurotóxicos que pueden jugar un importante rol en el desarrollo de la enfermedad, existiendo poca información sobre otros plaguicidas.

Es probable que la exposición al plaguicida no sea la causa directa de la enfermedad de Parkinson y se ha sugerido que largos períodos de exposición puede acelerar el proceso neurodegenerativo pero no parece iniciar el proceso de la enfermedad sin que se asocien otros factores de riesgo como los genéticos o metabólicos. No existen estudios al respecto en Argentina.

Otros efectos en humanos: Se ha señalado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento y de anormalidades en el desarrollo en hijos de aplicadores de plaguicidas y el uso del glifosato. Tanto el glifosato como el Roundup Ultra 360 SL® provocan cambios a ciertas concentraciones en eritrocitos humanos. Teniendo en cuenta la baja acumulación del glifosato y del Roundup Ultra 360 SL® en los organismos, así como la dosis a la cual se observan cambios en los eritrocitos, se puede concluir que, tanto el producto formulado como el glifosato, son seguros para los eritrocitos humanos. Las malformaciones en población humana pueden reflejar nuevas mutaciones inducidas por el ambiente o interacciones de agentes ambientales con genes sensibles a hormonas. Los diferentes componentes del ambiente pueden jugar un importante rol en el proceso de la disrupción endocrina. Existen dificultades para establecer una relación causal entre exposición a las sustancias químicas y enfermedades o alteraciones en la salud humana, cuando el factor causal a examinar es una mezcla de sustancias y cuando los controles tienen algún grado de contaminación. No existen estudios al respecto en Argentina.

5.11. Bibliografía

Acquavella, J.F., Weber, J.A., Cullen, M.R., Cruz, O.A., Martens, M.A., Holden, L.R., Riordan, S., Thompson, M., Farmer, D.R. "Human ocular effects from self-reported exposure to Roundup herbicides". *Hum. Exp. Toxicol.* 1999; 18: 479–486.

Acquavella, J.F., Alexander, B.H., Mandel, J.S., Gustin, C., Baker, B., Chapman, P. Bleeke, M. "Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study". *Environ. Health Perspect* 2004; 112: 321–326.

Americo P, Motta A, Toto P, Por SM, Pajand R, Felicinai C, Tulli A. "Skin toxicity from glyphosate-surfactant formulation". *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004; 42: 317-319.

- Arbuckle, T.E., Burnett, R., Cole, D., Teschke, K., Dosemici, M., Bancej, C. & Zhang, J. "Predictors of herbicide exposure in farm applicators". *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2002; 75: 406–414.
- Barbosa, E.R., Leiros de Costa, M.D., Bacheschi, L.A. & Scaff, M. "Parkinsonism after glycine-derivate exposure". *Mov. Disord.* 2001; 16: 565–568.
- Benachour N, Séralini GE. "Glyphosate formulation induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells". *Chem. Res. Toxicol.* 2009; 22: 97–105.
- Beuret C. J., Zirulnik F., Giménez M. S. "Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses". *Reproductive Toxicology* 2005; 19: 501–504.
- Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, Roggieri P, Abbondandolo A. "Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup". *J Agric Food Chem* 1997; 45: 1957–1962.
- Bradberry, Sally M; Proudfoot, Alex T; Vale, J Allister. "Glyphosate Poisoning". *Toxicological Reviews* 2004; 23 (3): 159-167.
- Brown Terry P., Rumsby Paul C., Capleton Alexander C., Rushton Lesley, and Levy Leonard S. "Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link?" *Environ Health Perspect* 2006; 114: 156–164.
- California EPA "California pesticide illness surveillance program report, 1994. Report HS-1733". *Worker Health & Safety Branch, California Environmental Protection Agency, Department of Pesticide Regulation.* Sacramento, California; 1996.
- European Commission. "Appendix II End Points and Related Information 1. Toxicology and metabolism". En: *Review report for the active substance glyphosate.* European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General; 2002. Disponible en URL: http://forskarsbloggen.typepad.com/forskarsbloggen/files/list1_glyphosateen.pdf.
- Curwin Brian D., Hein Misty J., Sanderson Wayne T., Striley Cynthia, Heederik Dick, Kromhout Hans, Reynolds Stephen J., Alavanja Michael C. "Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers". *Environmental Research* 2007 ; 105: 307–315
- Center de Toxicologie du Quebec. "Etude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate ». Centre de Toxicologie du Quebec; August, 1988.
- Chan, P.O. & Mahler, J.F. *NTP technical report on toxicity studies of glyphosate (CAS No. 1071-83-6) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice.* National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, USA. NTP Toxicity Report Series No. 16, NIH Publication 92-3135, July 1992.
- Chang, S., Hung, D., Chow, W., and Wu, T. "Endoscopy survey of glyphosate-surfactant intoxication". *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1995; 33: 553.
- Chester, G. & Hart, T.B. "Biological monitoring of a herbicide applied through backpack and vehicle sprayers". *Toxicol. Lett.* 1986; 33: 137–149.

- Chirn-Bin Chang, Chia-Chu Chang. "Refractory cardiopulmonary failure after glyphosate surfactant intoxication: a case report". *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2009; 4: 2.
- Cowell, J.E. & Steinmetz, J.R. "Assessment of forestry nursery workers exposure to glyphosate during normal operations". *Monsanto Report No. MSL-9655*.
- Curtis, K.M., Davitz, D.A., Weinberg, C.R. & Arbuckle, T.E. "The effect of pesticide exposure on time to pregnancy". *Epidemiology* 1999; 10: 112–117.
- Danuta Pieniażek, Bożena Bukowska, and Wirgiliusz Duda. "Comparison of the effect of Roundup Ultra 360 SL pesticide and its active compound glyphosate on human erythrocytes". *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2004; 79: 58–63.
- De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. "Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study". *Environ Health Perspect* 2005; 113 (1): 49-54.
- Engel L S, Checkoway H, Keifer M C, Seixas N S, Longstreth W T Jr, Scott K C, Hudnell K, Anger W K, Camicioli R "Parkinsonism and occupational exposure to pesticides". *Occupational and Environmental Medicine* 2001; 58: 582-589.
- FAO- WHO. "Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group" Rome, Italy; 2004. FAO- WHO "Pesticide residues in food: 2004: toxicological evaluations: part II / Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group", Rome, Italy 20–29 Septiembre de 2004.
- Firestone J. A., Smith-Weller T., Franklin G., Swanson P., Longstreth W. T. Jr, and Checkoway H. "Pesticides and Risk of Parkinson Disease: A Population-Based Case-Control Study". *Arch Neurol* 2005; 62 (1): 91 - 95.
- Franklin, C.A., Muir, N.I. & Moody, R.P. "The use of biological monitoring in the estimation of exposure during the application of pesticides". *Toxicol. Lett.* 1986; 33: 127–136.
- Garry, V.F., Harkins, M.E., Erickson, L.L., Long-Simpson, L.K., Holland, S.E. & Burroughs, B.L. "Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA". *Environ. Health Perspect* 2002; 110 (suppl. 3): 441–449.
- Garry Vincent F. "Pesticides and children". *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004; 198: 152– 163.
- Goldstein, D.A., Acquavella, J.F., Mannion, R.M. & Farmer, D.R. "An analysis of glyphosate data from the California Environmental Protection Agency Pesticide Illness Surveillance Program". *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40: 885–892.
- Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson E. L. , R. J. Richardson. "The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living". *Neurology* 1998; 50: 1346-1350.
- Hardell, L. & Erikson, M. "A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides". *Cancer* 1999; 85: 1353–1360.

- Hatcher Jaime M., Pennell Kurt D. and Miller Gary W. "Parkinson's disease and pesticides: a toxicological perspective". *Trends in Pharmacological Sciences* 2008; 29 (6): 322-329.
- Heras-Mandazza F, Casado-Fariñas I, Paredes-Gascón M, Conde-Salazar L. "Erythema multiforme-like eruption due to an irritant contact dermatitis from a glyphosate pesticide". *Contact Dermatitis* 2008; 59: 54-56.
- Hokason R, Fudge R, Chowdhary R, Busbee D. "Alteration of estrogen-regulated gene expression in human cells induced by the agricultural and horticultural herbicide glyphosate". *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26: 747-752.
- Hung, D.Z., Deng, J.F., and Wu, T.C. "Laryngeal survey in glyphosate intoxication: A pathophysiological investigation". *Hum. Exp. Toxicol.* 1997; 16: 596-599.
- Jamison, J. P., Langlands, J. H. M., and Lowry, R. C. "Ventilatory impairment from pre-harvest retted flax". *Br. J. Ind. Med.* 1986; 43: 809-813.
- Jauhiainen, A., Räsänen, K., Sarantila, R., Nuutinen, J. & Kangas, J. "Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1991; 52: 61-64.
- Lavy, T.L., Cowell, J.E., Steinmetz, J.R. & Massey, J.H. "Conifer seedling nursery worker exposure to glyphosate". *Arch. Environ. Contam. Toxicol* 1992; 22: 6-13.
- Le Couteur D.G., McLean A.J., Taylor M.C., Woodham B.L., Board RG. "Pesticides and Parkinson's disease". *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 122-130.
- Lee, H.I., Chen, K.W., Chi, C.H., Huang, J.J. & Tsai, L.M. "Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases". *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 906-910.
- Lueken A, Juhl-Strauss U, Krieger G, Witte I. "Synergistic DNA damage by oxidative stress (induced by H₂O₂) and nongenotoxic environmental chemicals in human fibroblasts". *Toxicol. Lett.* 2004; 147: 35-43.
- Mañas Fernando, Peralta Laura, Raviolo José, García Ovando Hugo, Weyers Alicia, Ugnia Laura, Gonzalez Cid Marcela, Larripa Irene, Gorla Nora. "Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests". *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2009; 28: 37-41.
- Mañas F., Peralta L., Raviolo J., García Ovando H., Weyers A., Ugnia L., Gonzalez Cid M., Larripa I., Gorla N. "Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests". *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2009; 72: 834-837.
- McDuffie, H.H., Pahwa, P., McLaughlin, J.R., Spinelli, J.J., Fincham, S., Dosman, J.A., Robson, D., Skinnider, L.F. & Choi, N.W. "Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposure in men: Cross-Canada study of pesticides and health". *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2001; 10: 1155-1163.
- Menkes, D. B., Temple, W. A., and Edwards, I. R. "Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides". *Hum. Exp. Toxicol.* 1991; 10: 103-107.
- Monroy Claudia Milena, Cortés Andrea Carolina, Sicard Diana Mercedes, Groot de Restrepo Helena. "Citotoxicidad y genotoxicidad en células humanas expuestas in vitro a glifosato". *Biomédica* 2005; 25: 335-345.

- Mladinic M, Berend S, Vrdojak AL, Kopjar N, Radic B, Zeijezic D. "Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro". *Environ. Mol. Mutagen* 2009; en prensa.
- Nordström, M., Hardell, L., Magnuson, A., Hagberg, H. & Rask-Andersen, A. "Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study". *Br. J. Cancer* 1998; 77: 2048–2052.
- Parvathi K. Basrur. "Disrupted sex differentiation and feminization of man and domestic animals". *Environmental Research* 2006; 100: 18–38.
- Paz-y-Miño C, Sánchez M, Arévalo M, Muñoz M, Witte T, Oleas De-la-Carrera G, Leone P. "Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate". *Genetics and Molecular Biology* 2007; 30 (2), 456-460.
- Peixoto Francisco. "Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation". *Chemosphere* 2005; 61: 1115–1122.
- Perrotta Carla, Staines Anthony and Cocco Pierlugi (2008) "Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next?" *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2008; 3: 27.
- Rescia M. and Mantovani A. "Pesticides as endocrine disrupters: identification of hazards for female reproductive function". En P. Nicolopoulou-Stamati y colaboradores (eds.). *Reproductive Health and the Environment*. Springer Netherlands; 2007: 227–248.
- Richard Sophie, Moslemi Safa, Sipahutar Herbert, Benachour Nora, and Seralini Gilles-Eric. "Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase". *Environmental Health Perspectives* 2005; 113 (6): 716-720.
- Savitz, D.A., Arbuckle, T., Kaczor, D. & Curtis, K.M. "Male pesticide exposure and pregnancy outcome". *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 1025–1036.
- Slager RE, Poole JA, Levan TD, Sandler DP, Alavanja MC, Hoppin JA. "Rhinitis associated with pesticide exposure among commercial pesticide applicators in the agricultural health study". *Occup. Environ. Med.* 2009; en prensa.
- Sawada, Y., Nagai, Y., Ueyama, M. & Yamamoto, I. "Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate". *Lancet* 1988; 331 (8580): 299.
- Schreinemachers, D.M. "Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing areas". *Environ. Health Perspect* 2003; 111: 1259–1264.
- Talbot, A.R., Shiaw, M.-H., Huang, J.-S., Yang, S.-F., Goo, T.-S., Wang, S.-H., Chen, C.-L. & Sanford, T.R. "Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (Roundup): A review of 93 cases". *Hum. Exp. Toxicol.* 1991; 10: 1–8.
- Temple, W. A., and Smith, N. A. "Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand". *N. Zeal. Med. J.* 1992; 105: 173–174.
- Tominack, R.L., Conner, P. & Yamashita, M. "Clinical management of Roundup herbicide exposure". *Jpn. J. Toxicol.* 1989; 33: 553.
- Tominack, R.L., Yang, G.Y., Tsai, W.J., Chung, H.M. & Deng, J.F. "Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions". *Clin. Toxicol.* 1991; 29: 91–109.

Walsh LP, McCormick C, Martin C, Stocco DM. "Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression". *Environ Health Perspect* 2000; 108: 769–776.

Wattiez C. "Links between in utero exposure to pesticides and effects on the human progeny. Does european pesticide policy protect health?". En: *Congenital Diseases and the Environment*, Springer Netherlands; 2007: 183– 206.

Williams Gary M., Kroes Robert, and Munro Ian C. (2000). "Safety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans". *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2000; 31: 117–165.

CAPITULO 6

EFFECTOS SOBRE LA BIOTA EN ESTUDIOS DE LABORATORIO Y CAMPO EN AMBIENTES TERRESTRE Y ACUÁTICO

6.1 Efecto del glifosato en especies de comunidades vegetales no blanco.

Los trabajos existentes a nivel internacional estuvieron inicialmente relacionados con la comprensión del modo de acción del herbicida. Desde la década del 70 en adelante se encuentran trabajos que evalúan los sitios de acción en la fisiología de las plantas. En 1972, Jawbrosky propuso que el herbicida interfiere con la biosíntesis de la fenilalanina y más específicamente con la ruta del ácido corísmico que transcurre en la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos. Amhrein y colaboradores (1980) demostraron que el glifosato produce la inhibición de la síntesis de flavonoides y del ácido clorogénico, ambos derivados de la fenilalanina. Por lo tanto, sugieren que el glifosato interfiere en la formación del precursor de los tres aminoácidos aromáticos inhibiendo en particular la enzima 5-enolpiruvil-shiquimato-3-fosfato sintetasa (EPSP). Sharova y colaboradores (1998) proponen luego que específicamente bloquea la enzima 5-enolpiruvil-shiquimato-3-fosfato sintetasa y la biosíntesis del ácido 3-fosfo-shiquímico previniendo que ocurran las reacciones de síntesis del ácido fosfoenolpirúvico. La ruta metabólica del shiquímico está presente en todos los microorganismos, plantas y hongos. La EPSP sintetasa es el blanco del glifosato, el ingrediente activo del herbicida de amplio espectro Roundup® desarrollado por Monsanto (Priestman y colaboradores, 2005).

Se ha demostrado que, en particular en las plantas vasculares, el glifosato afecta al metabolismo de las auxinas interfiriendo en la síntesis del ácido 3-indolacético, una importante hormona auxínica que tiene como precursor al aminoácido aromático triptofano. Esta hormona actúa en la regulación del crecimiento, en la diferenciación celular en diferentes tejidos, es responsable de la elongación de los coleótilos y la iniciación de ramas y raíces, y normalmente está presente en las semillas (Blackburn & Boutin, 2003). Los efectos de la aplicación del herbicida en el ambiente, afectan por consiguiente a todos los organismos que posean esta vía metabólica, ya sean blancos o no del herbicida, esto si solo se aplicara el principio activo. Tratándose del formulado es necesario tener en cuenta la toxicidad de los coadyuvantes, por separado y en su conjunto.

Con respecto a la toxicidad de los coadyuvantes que acompañan al glifosato en los formulados, Tsui y Chu (2003) demostraron para una batería de organismos (bacteria *Vibrio fischer*), algas *Selenastrum capricornutum* y *Skeletonema costatum*, protozoos *Tetrahymena pyriformis* y *Euplotes vannus* y crustáceos *Ceriodaphnia dubia* y *Acartia tonsa*) que la toxicidad seguía el siguiente orden POEA > Roundup® > glifosato (ácido) > glifosato (sal). En acuerdo con este trabajo, a concentraciones equivalentes de ingrediente activo y formulado Roundup Max®, Sobrero y colaboradores (2007b) demostraron mayor toxicidad para el formulado en la macrofito *Lemna gibba* en laboratorio. Martin y Ronco (2006), también hallaron una mayor toxicidad con el formulado en semillas de *Lactuca sativa*. En estos dos últimos, dado que los organismos blanco son plantas, la razón del aumento de la toxicidad también puede deberse a la facilitación del ingreso del herbicida al organismo aportada por los coadyuvantes.

Una de las estrategias convencionales de la ecotoxicología es la realización de ensayos de toxicidad en laboratorio. Existe un gran número de trabajos que realizan ensayos de toxicidad con especies acuáticas en laboratorio. En la base de datos de USEPA, se ordenan los trabajos que se realizaron con glifosato formulado con las distintas especies de plantas acuáticas, los valores de las Concentraciones Inhibitorias 50 (IC₅₀), para los puntos finales que involucran al crecimiento, están dentro del siguiente intervalo [1,6 mg/l, a 12,4 mg/l de formulado glifosato]. En particular, en

nuestro país se han publicado varios trabajos y las concentraciones de efecto se conservan dentro del intervalo citado (Martin y colaboradores, 2003; Martin & Ronco, 2006; Sobrero y colaboradores, 2007a y b). Las concentraciones citadas para los arroyos de la Provincia de Buenos Aires se encuentran entre los 0,10 y los 0,70 mg/l (Peruzzo y colaboradores, 2008). No obstante Lockhart y colaboradores (1989) realizaron ensayos de toxicidad comparando los efectos del glifosato rociado y en solución en la especie *Lemna minor*, concluyendo que el crecimiento de las plantas fue relativamente insensible al glifosato disuelto en el medio de cultivo y por el contrario las plantas murieron cuando lo recibieron por vía aérea.

Hartman y Martin (1984) realizaron pruebas con *Daphnia pulex* (crustáceo filtrador) y *Lemna minor*, (macrofita flotante) para vincular el efecto del glifosato en presencia de arcillas en suspensión. Sus resultados muestran que el contenido de arcillas en suspensión aumenta la toxicidad para el crustáceo filtrador y disminuye la disponibilidad del glifosato para la macrofita flotante.

Existen estudios que evalúan el efecto de las aplicaciones de glifosato en la producción de semillas de las especies consideradas malezas. Clay y Griffin (2000) concluyen que si el glifosato es aplicado durante la formación de las semillas, se afectarán los niveles de ácido indolacético y por consiguiente, se inhibirá la germinación y la emergencia de los plantines. Por lo tanto, este sería un método apropiado para disminuir los bancos de semillas de las malezas dentro de los cultivos. Blackburn y Boutin (2003) desarrollaron ensayos con el mismo objetivo, pero en concentraciones menores a las aplicadas en el campo, para poder predecir el efecto de la deriva de las aplicaciones en el momento de la formación de semillas en plantas no blanco. Concluyen que los efectos de las aplicaciones de glifosato en la germinación y el desarrollo de los plantines dependieron significativamente del contenido de humedad que posean las semillas en el momento de la aplicación.

Existen estudios a campo de la variación en la riqueza de las comunidades de malezas en Argentina (Vitta y colaboradores, 2004), que permiten concluir que la disminución de la densidad de las especies más frecuentes en la región debida a las aplicaciones de glifosato, reduce la competencia entre las malezas y favorece el ingreso de nuevas especies que aparecen en las áreas cultivadas. Esto apoya el concepto propuesto por Ghersa y Leon (1999), quienes aseguran que los campos modernos son más vulnerables porque las actividades en el cultivo continuamente proveen de propágulos a las malezas, eliminan la competencia y mineralizan los nutrientes. Los autores consideran a estos efectos compensatorios de la pérdida de especies de malezas en los agroecosistemas causados por el uso masivo del glifosato.

En trabajos realizados en otros países se evaluaron los efectos de la deriva de glifosato en comunidades no blanco con el objetivo de determinar franjas de seguridad (Marrs y colaboradores, 1989). Para las 15 especies evaluadas por estos autores, es necesaria una franja de seguridad mínima entre el cultivo y la comunidad de 8 metros, para que no se produzcan daños sobre las mismas en las aplicaciones de primavera-verano.

En nuestro país, Ronco y colaboradores (2008) realizaron ensayos con plantas de pimiento inoculadas y no inoculadas con hongos creciendo en suelos contaminados con glifosato, a las dosis recomendadas para el cultivo. Se evaluó el grado de micorrización, con el crecimiento y el desarrollo de plantas de pimiento cuando se las expuso a ambas combinaciones (inoculada y no inoculadas) con y sin glifosato. La interacción entre la micorrización y el glifosato, redujo el índice mitótico, la actividad mitótica y el largo de

las células en los ápices radicales. La máxima concentración de herbicida inhibió la ramificación de las raíces, modificando la morfología y la arquitectura radical, y afectó los parámetros de crecimiento. Las plantas de pimiento toleraron altas concentraciones de glifosato en el suelo. La micorrización benefició el crecimiento de la planta, incrementó el área radicular, con un mayor número de raíces laterales, a pesar de las concentraciones de herbicida. Por lo tanto, concluyen que la micorrización sería una estrategia favorable para permitir a las plantas convivir con esta condición de estrés abiótico.

6.2 Efecto sobre comunidades microbianas acuáticas.

Se estudió en mesocosmos artificiales con suelo el efecto del formulado comercial Roundup® sobre comunidades microbianas base de la red alimentaria acuática como el fitoplancton y perifiton. Los tratamientos con 6 y 12 mg/l del herbicida mostraron diferencias estadísticas con el control sobre el coeficiente de atenuación espectral vertical (k) y concentración de fósforo total. El Roundup® afectó la estructura del fitoplancton y perifiton. Disminuyó la abundancia del micro y nano fitoplancton y se incrementó unas 40 veces el nivel de picocianobacterias. Se duplicó la producción primaria total. Se observaron patrones similares del perifiton, con incremento de la proporción de organismos muertos respecto a los vivos. Se incrementó en 4,5 veces la abundancia de cianobacterias. Cambió la composición de pigmentos del fitoplancton y el espectro de absorción. Los efectos producidos en la estructura de la comunidad microbiana son más consistentes con el efecto directo del glifosato que con el enriquecimiento indirecto de fosforo (Pérez y colaboradores 2007).

6.3 Toxicidad del glifosato y sus formulaciones en anfibios.

En Argentina se han realizado estudios sobre el efecto del glifosato formulado Glyfos® y sobre larvas de especies autóctonas (Lajmanovich, 2003a, 2003b). Los resultados indican toxicidad del formulado, generando mortalidad, malformaciones en distintas partes del cuerpo, coincidiendo estos resultados con lo publicado por numerosos autores a nivel mundial. Hay escasos estudios sobre los efectos del glifosato en anfibios en condiciones naturales (Ronco y colaboradores, 2008).

A nivel mundial los efectos del glifosato sobre anfibios han sido orientados desde dos perspectivas. Primero, estudios en condiciones naturales realizados con glifosato formulado Vision® sobre larvas de anfibios (Thompson, 2004; Wojtaszek, 2004; Edginton, 2004). Las concentraciones medidas en el agua de estos ecosistemas (0,09 mg a.e./L) resultan en un orden de magnitud debajo de la concentración letal a las 96 h (3,5 mg a.e./L), evaluada para las mismas especies en condiciones controladas de laboratorio. Estos estudios concluyen que el uso de formulados Roundup Original® o Vision®, en las condiciones comunes de uso de estos herbicidas, no muestran toxicidad agudas (mortalidad) ni riesgos sobre organismos acuáticos, incluyendo a los anfibios, postura sostenida por Giesy (2000), Solomon (2003) y Wojtaszek (2004).

En contraposición, la mayor parte de los autores demuestran toxicidad de los formulados que contienen glifosato, sobre larvas de anfibios en diferentes estadios (Bidwell and Gorrie, 1995; Mann y Bidwell, 1999; Perkins y colaboradores, 2000; Smith y colaboradores, 2001; Lajmanovich y colaboradores, 2003; Edginton y colaboradores, 2004 a-b; Howe y colaboradores, 2004; Relyea 2005 a-c; Cauble y Wagner, 2005; Takahashi, 2007; Dinehart y colaboradores, 2009; Quassinti y

colaboradores, 2009) informando alta toxicidad del herbicida Round up Original® y Vision®.

En la literatura consultada (40 trabajos) hay un amplio acuerdo en que:

1. El ingrediente activo glifosato no muestra toxicidad sobre embriones, larvas de anfibios y juveniles.
2. El surfactante POEA (presente en distintas concentraciones en diversos formulados) es el responsable de la alta toxicidad de los formulados, y de la gran variedad de efectos observados:
 - a. inhibición del crecimiento
 - b. inhibición del desarrollo
 - c. retraso del tiempo de metamorfosis
 - d. disminución del tamaño a la metamorfosis
 - e. malformaciones
 - f. desarrollo anormal de gonadas
 - g. cambios en la selección de sitios de oviposición (evitan el Roundup®)
 - h. mortalidad en embriones, larvas y juveniles (aguda)
 - i. disminución en la abundancia y riqueza de ecosistemas acuáticos

Si bien la mayoría de los estudios han sido realizados en laboratorio, muchos de los autores proponen el desarrollo de nuevas investigaciones en condiciones naturales, para una interpretación más realista sobre los efectos causantes sobre poblaciones de anfibios de los distintos formulados de glifosato. Por otra parte, proponen la utilización de formulados sin POEA y otras formulaciones con surfactantes menos tóxicos como una alternativa para mejorar el manejo de pesticidas.

En cuatro especies de renacuajos Australianos el glifosato ejerce moderada toxicidad LC_{50} 48h entre 108 y 161 mgAI/L. Con Roundup® (formulado con POEA), las LC_{50} 48h están entre 3.9 – 15,5 mgAI/L (Mann y Bidwell, 1999). En renacuajos de *Xenopus laevis* utilizando Roundup® se encontraron valores de LC_{50} 96h de 9,3 mgAI/L (Perkins y colaboradores, 2000). Con renacuajos de *Scinax nasicus* utilizando GLYFOS® se estimaron valores de LC_{50} 48h de 1,74mg AI/L y malformaciones en el desarrollo larval (Lajmanovich y colaboradores, 2003). En larvas de *Bufo americanus*, *Rana pipiens* y *Rana clamitans* utilizando VISION® las EC_{50} 96h fueron entre 1,5 – 4,7mgAI/L. Estos estudios sugieren que la toxicidad del Roundup® se debe al POEA.

El efecto del glifosato (N-phosphonemethyl glycine - Aldrich®) no presenta efectos sobre la reproducción (esteroideogénesis en ovarios y testículos de *Rana esculenta in vitro*) a las concentraciones en que se observan efectos en la esteroideogénesis de los mamíferos según Walsh y colaboradores (2000), Richard y colaboradores (2005), Dellegrave y colaboradores (2007) y Quassinti y colaboradores (2009).

Dinehart y colaboradores, (2009) informaron que la toxicidad del glufosinato y de varias formulaciones de glifosato sobre supervivencia de anfibios juveniles de *Crinia insignifera* sumergida a una solución de Roundup 360® arrojaron valores de LC_{50} 48h entre 69,5 – 69,1 mg glifosato/L (Bidwell y Gorrie 1995). Los ejemplares juveniles de

Rana Sylvatica, *Bufo woodhousii floweri* e *Hyla versicolor* rociados con dosis de aplicación de Roundup Leed y Grass Killer® (1,9% glifosato) redujeron su tasa de supervivencia en 24h a 32%, 14%, 18%, respectivamente (Relyea, 2005). Los juveniles de ambas especies fueron expuestos embebiendo suelo y papel de filtro con cada una de las 4 formulaciones. Roundup Weather MAX® y Ignite®280SL no afectaron la supervivencia de *Spea multiplicata*. El Roundup Weed y el Grass Killer Super Concentrate® afectaron (para organismos expuestos en sustrato papel) al *Bufo cognatus*. El Roundup Grass Killer Ready-To-Use Plus® redujo la supervivencia de *Bufo cognatus* y *Spea multiplicata* en ambos (suelo y papel de filtro).

Takahashi (2007), dió a conocer la primera evidencia sobre la presencia de Roundup® (2,4 mg Glifosato A.E./L) en la alteración de la selección de sitios de oviposición por ranas arborícolas (*Hyla versicolor* e *Hyla chrysoscelis*). Cauble y Wagner (2005), demuestran que bajas concentraciones de Roundup® (1ppm) presentaron efectos significativos en el desarrollo, el tiempo y el tamaño de la metamorfosis de *Rana cascadae*.

Relyea (2005), encontró que los herbicidas evaluados no tuvieron ningún efecto sobre zooplankton, insectos predadores ni caracoles. Sin embargo, Roundup® eliminó totalmente dos especies de renacuajos y eliminó un 70% de la tercera especie del ecosistema acuático estudiado. Por lo que Roundup® causó gran disminución de la diversidad de anfibios, abundancia de renacuajos y un impacto indirecto positivo sobre el perifiton que los renacuajos consumen, además de un efecto indirecto y negativo sobre la biomasa de insectos predadores. Es importante notar que estos impactos ocurrieron en poco tiempo (dos semanas).

Howe y colaboradores (2004), comparan la toxicidad aguda de la formulación original Roundup® en cuatro especies de anfibios norteamericanos (*Rana clamitans*, *R. pipiens*, *R. sylvatica*, y *Bufo americanus*), la toxicidad de glifosato técnico, y del POEA, además de 5 nuevas formulaciones de glifosato (Roundup Transorb®t, Glyfos AU®, Roudup Biactivet®, Touchdownt® y Glyfos BIO®). La toxicidad en orden decreciente fue POEA > Roundup original® > Roundup Transorb®t > Glyfos AU®. No se detectaron efectos significativos sobre la mortalidad para las formulaciones de Roudup Biactivet®, Touchdownt® y Glyfos BIO®. Las comparaciones entre las cuatro especies de anfibios mostraron que la toxicidad de Roundup original® variaba entre especies y entre estadios de desarrollo. Se detectaron efectos sobre inhibición del crecimiento, incremento del tiempo en metamorfosear, daños en la cola y anomalías en gónadas, para las formulaciones que contenían POEA y glifosato (juntos). Concluyen que el glifosato de grado técnico no tiene efectos agudos ni crónicos a las concentraciones esperables en el ambiente. Proponen que hay que considerar al POEA en los estudios de glifosato, ya que la presencia de este surfactante está asociada con la aparición de los efectos detectados en este trabajo.

Edginton y colaboradores (2004a) evaluaron el efecto de Vision® sobre embriones y larvas de cuatro especies de anuros *Xenopus laevis*, *Bufo americanus*, *Rana clamitans* y *Rana pipiens*, conjuntamente con dos valores de pH 6,0, y 7,5. Todos los valores de LC₅₀ 96h estimados se encuentran dentro del rango presentado en este informe en comparación con las demás especies de anuros: LC₅₀ 96h entre 2,1mg glifosato A.E./L (larvas *X.laevis* - pH6) hasta 15,6 mg Glifosato A.E./L (embriones de *X.laevis*-pH 6,0)

Edginton y colaboradores (2004b), utilizaron FETAX (el único protocolo estandarizado por ASTM 1992 con *Xenopus laevis*), para evaluar VISION®, Rodeo® y

MON 0818 (POEA). La toxicidad de los compuestos aumentó con el pH, la toxicidad de los compuestos es la misma que la publicada en otros trabajos

Estos autores calcularon la potencia relativa de las tres sustancias VISION®: Rodeo®: MON 0818 (POEA) como 1:784:0.73 similar a la publicada por Perkins y colaboradores (2000) cuyo resultado fue 1:94:0.22.

La potencia relativa para trucha arco iris utilizando Roundup®: MON 0818 (POEA) fue de 1:0.97 (Folmar y colaboradores, 1979). El compuesto mas tóxico es el POEA, luego el Vision® (posee POEA) y luego el Rodeo® (no posee POEA, ni surfactantes).

6.4 Recopilación de antecedentes sobre el efecto del glifosato en peces.

Se presenta a continuación una selección de estudios internacionales, realizados desde la década del 70 a la actualidad, relacionados con los efectos sobre peces del glifosato (principio activo o formulaciones). Se observa que los primeros se vinculan con la evaluación de efectos a nivel agudo, letal, pasando luego a nivel de efectos subletales, además de incrementos en los tiempos de exposición de los estudios. Los mismos incluyen tanto la valoración de efectos en laboratorio y en campo. Se destaca que algunos estudios fueron realizados como consecuencia de la preocupación de la comunidad sobre observaciones consecuentes al uso no racional de plaguicidas.

Del perfil completo de trabajos se deduce que los efectos del herbicida sobre peces están mejor documentados para las formulaciones, no siendo así con el activo. Se cuenta además con información que revela, al igual que con otros organismos animales de estudio, que existe una contribución muy relevante en la toxicidad de la formulación relacionada con los coadyuvantes. Particularmente aquellas formulaciones que cuentan como ingrediente al POEA han determinado mayores efectos biológicos asociados, en comparación con otras formulaciones que no contienen este ingrediente. Está también documentada la evitación de concentraciones nocivas, efectos genotóxicos, cambios histopatológicos en exposiciones prolongadas (proliferación de filamentos celulares, hiperplasia de células laminares, fusión laminar, levantamiento del epitelio y aneurisma en agallas, vacuolización de hepatocitos, picnosis nuclear, lesiones renales con dilatación del espacio de Bowman y acumulación de gotas hialinas en las células epiteliales tubulares). Además de efecto inhibitorio en el hígado sobre la actividad esterasa, sobre parámetros hematológicos y metabólicos, efectos en la reproducción, alteración de los perfiles de esteroides y de la viabilidad de huevos.

Los peces presentan un comportamiento que les permite eludir a los herbicidas utilizados en sistemas de riego (*evitamiento*). Se realizaron estudios para determinar si las concentraciones de 2,4 D (DMA), Aquathol K, sulfato de cobre, Dalapón, dicuat, xileno, ácido tricloroacético (TCA), acroleína y glifosato ocasionarían respuesta con alevines de trucha arco iris (*Salmo gairdneri*). Los alevines no presentan evitación al glifosato, Aquathol K, dicuat o ACT en las concentraciones experimentales estudiadas. Las concentraciones más bajas de cada uno de los herbicidas en las que se observó evitación fueron 0,0001 mg/l de CuSO₄; 0,1 mg/l de xileno y acroleína, 1,0 mg/l de Dalapón, 2,4D (DMA), y ACT, y 10,0 mg/l de glifosato, Aquathol K y diquat. A excepción de CuSO₄, no se observó evitación de la concentración de herbicida por debajo de los esperados a ser utilizados o recomendados para uso en el campo. Las reacciones de evitación, excepto la acroleína, se producen muy por debajo de los CL₅₀. La evasión detectada fue mayor al 69%, lo que indica que el pez ha acentuado una

capacidad para seleccionar el agua libre de herbicidas. Los mecanismos subyacentes implicados en distinguir entre los distintos compuestos orgánicos no son claros, pero posiblemente están relacionadas con la capacidad del sistema olfativo de discriminar entre cadenas laterales en ciertas moléculas orgánicas complejas (Folmar, 1976).

Folmar y colaboradores (1979) evaluaron la toxicidad aguda del glifosato de calidad técnica (MONO573), glifosato sal isopropilamina (MONO139), el formulado herbicida Roundup® (MONO2139), y el surfactante de Roundup® (MONO818) con cuatro invertebrados acuáticos (microcrustáceos, larvas de insectos) y cuatro especies de peces (*Salmo gairdneri*, *Pimephales promelas*, *Ictalurus punctatus*, *Lepomis macrochirus*). La toxicidad aguda para el Roundup® está en el intervalo de 2,3 mg/L (96-h CL₅₀) a 43 mg/L (48-h CE₅₀). La toxicidad de los tensoactivos fue similar a los de la formulación Roundup®. El glifosato técnico (48-h CE₅₀ 55 mg/L para invertebrado y 96-h CL₅₀ 140 mg/L para pez) fue considerablemente menos tóxico que el Roundup® o agente tensoactivo. No se observaron cambios en la fecundidad o índice gonadosomático en adultos de trucha arco iris tratados con la sal isopropilamina o Roundup® a 2,0 mg/L. El envejecimiento de las soluciones de Roundup® de ensayo durante siete días no redujo la toxicidad. En estudios de evitación con trucha arco iris no se detectó concentración de efecto para la sal isopropilamina con 10,0 mg/L; ninfas de insectos fueron sensibles a 10,0 mg/L de Roundup®, pero no 1,0 mg/L. En una simulación de la aplicación sobre el terreno, las larvas de mosquito evitaron 2,0 mg/L de Roundup®. El trabajo concluye que la aplicación de Roundup®, a las dosis recomendadas, en canales de riego no debería afectar negativamente a las poblaciones residentes de los peces o invertebrados. Sin embargo, en las aplicaciones en primavera, en condiciones lénticas, donde los niveles de oxígeno disuelto son bajos o las temperaturas son elevadas, podría ser peligroso para los estadios juveniles de peces.

Hildebrand y colaboradores (1982) documentaron los efectos del herbicida Roundup® (MON 02139) en la viabilidad y el comportamiento de trucha arco iris en varios experimentos de campo. Los valores de 96 h CL₅₀ de laboratorio y de campo de fueron similares: 54,8 y 52,0 mg/L. Los datos experimentales indican que los peces evitan niveles letales de Roundup®. La aplicación operativa de Roundup® en la dosis recomendada de campo (2,2 kg ae/ha), así como dosis de campo de 10x y 100x no resultaron mortales para la trucha arco iris en arroyos. Los resultados indican que los operativos de aplicación del herbicida para el control de malezas no deberían ser perjudiciales para las poblaciones de trucha arco iris. El uso inadecuado o los derrames accidentales de Roundup® pueden ser evitados por esta especie y no debería ser letal si se diluye en un flujo de corriente moderado.

Los resultados de los estudios realizados por Mitchell y colaboradores (1987), indican que de acuerdo con un esquema de clasificación de toxicidad, los herbicidas Roundup® y Rodeo® se considerarían con un grado menor de toxicidad y prácticamente no tóxicos, respectivamente, para el salmón y la trucha. No se esperaría riesgo de toxicidad aguda en los ambientes acuáticos en uso normal.

Holdway y Dixon (1988) realizaron un diseño factorial para determinar los efectos de la edad (2 a 26 d) con dos especies de peces y de la alimentación (alimentados o no alimentados) sobre la toxicidad aguda del glifosato. La tolerancia relativa fue evaluada determinando la concentración de exposición de pulsos de 2-h que producen efectos letales sobre el 50% de los organismos (PE LC₅₀) a las subsiguientes 96 h. El glifosato demostró ser relativamente no tóxico para *Jordanella floridae* hasta 30 mg/L. No se detectó mortalidad durante los ensayos biológicos con peces alimentados y desnutridos 2- y 4-d de edad. Los alimentados de 8-d de edad (96-h PE

LC₂₀, 29,6 mg/L) fueron significativamente más tolerantes a glifosato que los no alimentados de 8-d de edad (96-h LC₂₀ PE 2,94 mg/ L).

Antón y colaboradores (1994) señalan que estudios de toxicidad aguda de tres productos comerciales con el herbicida glifosato como componente activo sobre dos especies de peces de agua dulce: *Carassius auratus L.*, y *Oncorhynchus mykiss W.*, a concentraciones superiores que las dosis recomendadas para el control de malezas evidenciaron muy bajo nivel de toxicidad, en las condiciones experimentales utilizadas. Los autores indican que la utilización de este herbicida no sería demasiado peligrosa para estas especies de peces (Anton y colaboradores, 1994).

Wang y colaboradores (1994) estudiaron acumulación del glifosato en carpa y tilapia utilizando técnicas con marcado radiactivo con ¹⁴C-2 modificado. Para una concentración de 0,5 ppm, aproximadamente el 17,2% del material radiactivo se mantuvo hasta 14 días después. No se muestra una variación significativa en la acumulación de la concentración de herbicida en los peces a partir del 2 a 7 días. Aunque desapareció el glifosato a menos de 3 días en el agua bajo la luz solar, los compuestos radiactivos se mantuvieron constantes hasta 14 días en plantas acuáticas.

Beyers (1995) estudió los efectos del formulado Rodeo® (53,8% de glifosato, ingrediente activo) utilizado para controlar la vegetación o en los canales de riego a lo largo de la cuenca del Río Grande en Nuevo México, teniendo en cuenta la alerta sobre poblaciones de especies en peligro de extinción (*Hybognathus amarus*). Investigó el potencial efecto adverso del Rodeo® mediante pruebas de toxicidad aguda 96-h, con renovación, sobre dos especies: *Hybognathus placitus* y *Pimephales promelas*. El herbicida Rodeo® no tuvo ningún efecto sobre la supervivencia en concentraciones tan altas como 1.000 mg/L. Los autores sugieren que 1.000 mg/L del herbicida Rodeo® es una estimación aceptable de 96-h NOAEC para la especie protegida.

Szarek y colaboradores (2000) estudiaron efectos de la exposición en esturiones durante 96 h en agua conteniendo 120 mg de Azoprim WP 50 en 30 l de agua - 2 ppm de atrazina y 0,18 ml de Avans SI 330 en 30 l de agua - 2 ppm de trimetilsulfonio glifosato. En el examen microscópico y ultraestructural se comprobó un mayor número de cambios morfológicos, con alto grado de intensidad, en el hepatopáncreas de los peces expuestos a la atrazina. Además, este compuesto causó disturbios circulatorios. El glifosato trimetilsulfonio fue el principal responsable de los cambios regresivos en el citoplasma de los hepatocitos.

Grisolia (2002) realizó un análisis comparativo entre micronúcleos eritrocitarios (MN) de ratón y pez (tilapia) en ensayos con ciclofosfamida, mitomicina C y diversos pesticidas tales como Roundup® (glifosato). Roundup® indujo MN a tres distintas dosis.

Jiraungkoorskul y colaboradores (2003) realizan estudios experimentales con *Oreochromis niloticus* expuestos durante 3 meses a concentraciones subletales (5 y 15 ppm) del herbicida comercial Roundup®. Observaron que los órganos exhibieron distinto grado de cambio histopatológico. En las agallas se detectó proliferación de filamentos celulares, hiperplasia de células laminares, fusión laminar, levantamiento del epitelio y aneurisma. En el hígado se vacuolizaron los hepatocitos y se detectó picnosis nuclear. Se evidenció la aparición de lesiones renales con dilatación del espacio de Bowman y la acumulación de gotas hialinas en las células epiteliales tubulares. Los daños estructurales podrían estar correlacionados con el incremento significativo ($p < 0,05$) en la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y las actividades en el segundo y tercer mes de la exposición. Los resultados indican que

la exposición prolongada al glifosato en concentraciones subletales indujo efectos adversos sobre la bioquímica y las alteraciones histopatológicas en los peces. Sin embargo, dichas conclusiones se realizaron sin haberse estudiado el producto técnico. Sólo estudiaron el producto comercial Roundup®.

Shao y Kole (2004) evaluaron la respuesta sobre la ATPasa de branquias y esterasa de hígado de un pequeño pez invasor y de *Pseudorasbora parva*, bajo exposición subletal a glifosato (WSC 41% de isopropilo como sal amina) a 1.0, 5.0 y 25 mg/L luego de 8, 16, 24 y 65 días de exposición. El análisis de resultados indicó efecto inhibitorio en el hígado sobre la actividad esterasa por el glifosato (máx. 43%).

Rendón-von Osten y colaboradores (2005) evaluaron la toxicidad aguda y los efectos *in vivo* de formulaciones comerciales de clorpirifos, carbofurano y glifosato sobre la actividad de colinesterasa (ChE), glutatión S-transferasa (GST) y lactato deshidrogenasa (LDH) del pez mosquito (*Gambusia yucatanana*). Se evaluó la toxicidad aguda por exposición de peces a varias concentraciones de plaguicidas y de una mezcla de clorpirifos/glifosato. Valores de LC₅₀ fueron determinados a 96 h de exposición son de 0.085 mg/l para clorpirifos, 17,79 mg/l para glifosato y 0,011 mg/l para la mezcla de Clorpirifos /glifosato. Un enfoque *tóxico dependiente* se utilizó para comparar la toxicidad del glifosato y clorpirifos cuando se encuentran en una mezcla, respecto a los compuestos individuales, encontrándose efectos sinérgicos entre los mismos. La actividad muscular de LDH no se alteró por ninguno de los tres plaguicidas estudiados. El clorpirifos indujo una inhibición significativa de ChE de los músculos y la cabeza (80% y 50%, respectivamente) a 96 h de exposición a concentraciones iguales o superiores a 0,05 mg/l. La CE₅₀ determinado para la mezcla de clorpirifos/ glifosato (0,070 mg/l) fue superior al valor calculado para el correspondiente a clorpirifos solo (0,011 mg/l). Ello sugiere un efecto antagónico de glifosato en la inhibición de ChE por clorpirifos.

Xie y colaboradores (2005) estudiaron el potencial estrogénico de cuatro herbicidas (triclopir, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), dicuat dibromuro y glifosato), dos surfactantas que contienen alquilfenol etoxilatos (R-11 y Meta Prospreader Activador-TPA-), y la mezcla binaria de los tensoactivos con los herbicidas, mediante una prueba de vitelogenina de trucha arco iris *in vivo*. Alevines de trucha arco iris expuestos a 2,4-D (1,64 mg/l) durante 7 días tuvieron un incremento en el contenido de vitelogenina (VTLG) en el plasma 93 veces mayor en comparación con los niveles en peces no tratados, mientras la trucha arco iris expuesta a otros plaguicidas no muestran por sí solos niveles elevados vitelogenina en comparación con los peces control. Cuando se combinaron con los tensoactivos, las tendencias indicaron mayor estrogénicidad para todas las combinaciones, pero sólo el 2,4-D y triclopir causaron la inducción significativa de VTLG. Estudios de concentración-respuesta mostraron que las concentraciones de menor efecto observado (LOECs) para 2,4-D y triclopir fueron 0,164 mg/l y 1 mg/l, respectivamente. Medido en términos de 4-nonilfenol (4-NP), la LOECs de la I-11 y TPA fueron 20 mg/l y 9,5 mg/l, respectivamente. Las mezclas binarias de TPA y 2,4-D mostraron una respuesta mayor que los aditivos estrogénicos en las concentraciones más bajas, pero menos que la respuesta del aditivo en las concentraciones combinadas más altas. Las mezclas binarias de TPA con triclopir también causaron mayores respuestas aditivas VTLG en dos concentraciones intermedias en comparación con la TPA o triclopir solos. Se detectó un aumento dependiente de la concentración en la expresión de VTLG, cuando se expusieron truchas a agua recolectada de un sitio donde se utilizó triclopir en combinación con TPA. Los valores medidos de la 4-NP fueron 3,7 mg/l, y las concentraciones de triclopir

estuvieron por debajo de la detección (<5 ng/l). Los equivalentes de estradiol (EEQs) del lago se calcularon a partir de una curva de concentración-respuesta de estradiol. Éstos fueron similares ($8,5 \pm 7,7$ ng/l) para los valores medios de los tratamientos combinados en laboratorio con TPA + triclopir ($9,9-12,2$ ng/l), lo que sugiere que la estrogenicidad del agua puede haberse debido al tratamiento. Estos resultados demostraron que la mezcla binaria de alquilfenol-etoxilato, conteniendo tensoactivos con dos pesticidas tuvieron mayores respuestas estrógenas aditivas en peces en condiciones de laboratorio y controladas de campo.

Ezeri y colaboradores (2006) estudiaron la potencia del extracto de pituitaria crudo de donantes homoplásticos expuestos a Roundup® en la reproducción inducida de *Clarias gariepinus*. El extracto crudo de pituitaria de peces de diez semanas expuestos a 6mg/L de la sustancia tóxica se ha utilizado para inducir la maduración de ovocitos, la ovulación y el desove de peces hembras. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre el período de latencia, de fecundidad, índice gonadosomático, subdesarrollo y huevos incubados, alevines normales y deformados y porcentaje de la supervivencia de alevines del control y el tratamiento ($P > 0,05$). Sin embargo, los valores de estos parámetros fueron consistentemente superiores en el control que en los tratados. El porcentaje de fertilización y el número de huevos fecundados en el grupo tratado fueron significativamente más altos que en el control ($P > 0,05$). Las observaciones parecen indicar que, aunque la inducción de la maduración de ovocitos, la ovulación, el desove y la supervivencia de los alevines no pudo ser afectada negativamente por el uso de extracto crudo de pituitaria de peces expuestos, los alevinos pueden tener escasa relación de conversión, por lo tanto, pobre rendimiento en el crecimiento.

En este estudio, individuos de la especie de pez Teleósteo *Leporinus obtusidens* (*piava*) fueron expuestos a diferentes concentraciones de Roundup®, herbicida glifosato (equivalente ácido): 0 (control), 3, 6, 10, y 20 mg/L para 96 h (a corto plazo). La actividad acetilcolinesterasa (AChE) se verificó en cerebro y tejidos musculares. Se determinaron parámetros metabólicos en el hígado y músculo (lactato, glucógeno, glucosa, proteínas, y amoníaco), así como algunos parámetros hematológicos. Los peces no expuestos exhibieron significativamente mayor actividad de la AChE cerebral, en comparación con la del músculo ($P < 0,05$) ($13,8 \pm 6,1$ y $0,76 \pm 1,31$ mol/min/g de proteína, respectivamente). Los resultados indicaron que la actividad de la AChE disminuyó significativamente en el cerebro de los peces expuestos a todas las concentraciones de glifosato ensayadas, pero en el músculo este parámetro no se modificó. Además, todos los peces expuestos a concentraciones de glifosato mostraron un incremento significativo en el glucógeno hepático y glucosa, junto con reducciones significativas en la concentración de glucosa y glucógeno musculares. Los niveles de lactato y proteínas presentaron una disminución significativa en el hígado de los peces expuestos a todas las concentraciones de glifosato, pero no cambiaron significativamente en el músculo. Los niveles de amoníaco aumentaron en ambos tejidos de peces en todas las concentraciones de glifosato. La exposición a este herbicida produjo una disminución en todos los parámetros hematológicos de prueba. Estos resultados indican que la actividad de la AChE, así como los parámetros hematológicos y metabólicos pueden ser buenos indicadores tempranos de la contaminación de herbicidas en *L. obtusidens* (Gluszczak y colaboradores, 2006).

Un estudio *in vivo* sobre los efectos genotóxicos del herbicida técnico (Roundup®) que contiene la sal isopropilamina glifosato, se llevó a cabo sobre la carpa dorada de agua dulce *Carassius auratus*. Los peces fueron expuestos a tres dosis de la

formulación de glifosato (5, 10 y 15 ppm). La ciclofosfamida en una sola dosis de 5 mg/l se utilizó como control positivo. El análisis de micronúcleos, anomalías nucleares y daño al ADN se realizó en una muestra de eritrocitos periféricos a intervalos de 48, 96 y 144 h post-tratamiento. Los resultados revelaron importantes incrementos dosis-dependiente en la frecuencia de micronúcleos, anomalías nucleares, así como la ruptura de la hebra de ADN. Estos resultados también confirman que el ensayo alcalino de cometa y deformaciones nucleares, además del test de micronúcleos en eritrocitos de peces *in vivo* son herramientas útiles en la determinación de la genotoxicidad potencial de los herbicidas comerciales (Cavas y Könen, 2007).

Se investigó el efecto de glifosato (sal isopropil amina), 41% w/w y materiales inertes 59% w/w) sobre la tasa de supervivencia de un pez de agua dulce *Labeo rohita*. Se analizó también la influencia de algunos factores ambientales (pH, calcio y los niveles de salinidad del agua) y la aplicación de un antídoto (estiércol de vaca fresca) sobre la toxicidad del glifosato. Teniendo en cuenta que una concentración de glifosato de 12,3l i.a./ ha m² fue eficaz para inhibir el crecimiento de algunas macrófitas acuáticas sumergidas, se la seleccionó como referencia para la evaluación con peces (*Labeo rohita*). Se evaluó la tasa de supervivencia de los peces como un índice de toxicidad del glifosato. Los resultados mostraron que la toxicidad persiste hasta 18 días después de su degradación. Se observó la mortalidad total de los peces hasta los 12 d del experimento. Los resultados muestran que una dosis de 30 ml/ l (9990 kg/ ha m) de estiércol fresco de vaca (3,33% w/v en agua) reduce la toxicidad del glifosato y la tasa de supervivencia de los peces alcanzó el 100% hasta 96 h de la aplicación (Chattopadhyay y colaboradores, 2007).

En ese mismo estudio se discuten resultados de la exposición de bagres de plata (*Rhamdia quelen*; Teleostei) a la formulación comercial Roundup® del herbicida glifosato a concentraciones: 0 (control), 0,2 o 0,4mg/L durante 96h. Los peces expuestos a glifosato mostraron un aumento de concentración de glucógeno hepático, y una reducción de glucógeno muscular en ambas concentraciones. La glucosa disminuyó en el hígado y aumentó en el músculo del pez, en ambas concentraciones de los herbicidas. La exposición al glifosato incrementó los niveles de lactato en el hígado y músculo blanco en ambas concentraciones. Los niveles de proteína aumentaron en el hígado y disminuyeron en el músculo blanco, mientras que los niveles de amoníaco aumentaron en los tejidos de los peces, en ambas concentraciones de glifosato. La actividad específica de la AChE se redujo en el cerebro después de los tratamientos, mientras que no se observaron cambios en el tejido muscular. La actividad de la catalasa en el hígado no se modificó durante la exposición. Los peces expuestos a glifosato demostraron aumento de la producción de TBARS en el tejido muscular para las concentraciones estudiadas. El cerebro mostró una reducción de TBARS después de 96 h de exposición. Los resultados mostraron que en 96 h, el glifosato cambió la actividad de AChE, los parámetros metabólicos, y la producción de TBARS. Los parámetros medidos podrían ser utilizados como indicadores de toxicidad del herbicida teniendo en cuenta la concentración pertinente en el ambiente (Gluszczak y colaboradores, 2007).

Soso y colaboradores (2007), estudiaron el efecto de glifosato sobre hormonas de peces (cortisol, 17b-estradiol y testosterona), producción de ovocitos y natación en alevines. Los experimentos se realizaron en estanques de tierra con glifosato (3,6 mg/L) sobre hembras, realizando muestreos de sangre antes y luego de 1, 10, 20, 30 y 40 días después del escenario de contaminación. Un aumento típico post-estrés de los niveles de cortisol se observó a los 20 y 40 días después de la exposición. En el día 40, se redujo el 17β-estradiol en las hembras expuestas. Se observó un número menor de alevines

viabiles nadadores provenientes de hembras expuestas al herbicida, que también tuvieron una mayor índice hepatosomático (LSI). Los resultados indican que la presencia de glifosato en el agua es perjudicial para la reproducción de *Rhamdia quelen*, alteración de los perfiles de esteroides, y viabilidad de los huevos.

Carriquiriborde y colaboradores (2007), estudiaron efectos en laboratorio y campo con la especie neotropical *Cnesterodon decemmaculatus*, de los efectos del glifosato técnico y formulado Roundup®. Se encontró que para exposiciones agudas, 96 h de exposición en condiciones controladas de laboratorio, no se detectaron efectos letales sobre juveniles de la especie a concentraciones de hasta 100 mg/l del activo. A su vez no detectaron efectos en relación con aplicaciones en cultivos (deriva durante aplicación o escorrentía en lluvias posteriores) en estudios realizados con limnocorrales instalados en arroyos que atraviesan sector cultivado (Ronco y colaboradores, 2008).

Zhidenko y Kovalenko (2007) estudiaron la influencia de 0,004 mg/dm³ de Roundup®. Los mayores cambios histológicos se registraron en el hígado y los músculos esqueléticos de carpas. Estos fueron menos notables en el intestino, mientras que los cambios en las agallas y el cerebro eran menores.

Cavalcante y colaboradores (2008) señalan que los herbicidas a base de glifosato, como el Roundup®, representan los herbicidas más extensamente utilizados en todo el mundo, incluido el Brasil. A pesar de su amplia utilización, los efectos genotóxicos no son bien conocidos. Además, los estudios con Roundup® muestran resultados contradictorios respecto a los efectos de este producto en el material genético. Se propusieron como objetivo el evaluar los efectos genotóxicos por exposición aguda (6, 24 y 96 h) a 10 mg/ L de Roundup® sobre especies de peces neotropicales *Prochilodus lineatus*. Se utilizaron eritrocitos de peces en el ensayo cometa, test de micronúcleos y para el análisis de la incidencia de anomalías nucleares y el ensayo cometa se ajustó a células branquiales. Los resultados mostraron que Roundup® produjo efectos genotóxicos en los eritrocitos y células de branquias de *P. lineatus*. Las puntuaciones cometa obtenidas para eritrocitos de *P. lineatus* después de 6 y 96 h de exposición al Roundup® fueron significativamente más altas que los controles negativos respectivos. Para las células branquiales los resultados cometa fueron significativamente más altos que los controles negativos a las 6 y las 24 h de exposición. La frecuencia de micronúcleos y otras anomalías nucleares en eritrocitos (ANE) no fueron significativamente diferentes entre los peces expuestos al Roundup® y sus respectivos controles negativos. En conclusión, los resultados de este trabajo mostraron que Roundup® produce efectos genotóxicos. El ensayo cometa sobre células branquiales mostró ser un importante instrumento complementario para la detección de genotoxicidad, ya que puso de manifiesto el daño de ADN en períodos de exposición de los eritrocitos que no lo hicieron. Sugieren que son necesarios más estudios para comprender mejor el origen de estas anomalías.

Kreutz y colaboradores (2008) estudiaron la toxicidad aguda de pesticidas (cuatro herbicidas, fungicidas y dos insecticidas) de uso común sobre el pez gato (*Rhamdia Quelen*), de América del Sur, en experimentos de laboratorio con productos comerciales. Determinaron para glifosato una LC₅₀ de 7.3 mg/l (6.5-8.3). Valor de concentración inferior a las concentraciones de aplicación. Los autores proponen estudios a largo plazo de estos productos en los parámetros hematológicos, bioquímicos, hormonales e inmunológicos para ésta y otras especies de peces del sur de Brasil.

Langiano y Martínez (2008) estudiaron la toxicidad del Roundup®, con la especie neotropical *Prochilodus lineatus*. La 96 h-LC₅₀ de Roundup® fue 13,69 mg/l, lo

que indicó que es más sensible al Roundup® que la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) y el salmón del Atlántico (*Salmo salar*). Estas diferencias deben ser consideradas cuando se establecen los criterios para la calidad del agua y el bienestar animal en la región neotropical. Se evaluaron efectos subletales a corto plazo (6, 24 y 96 h) a concentraciones entre 7,5 y 10 mg/l. El Roundup® no interfirió con el mantenimiento del equilibrio iónico y no hubo alteración significativa en los niveles plasmáticos de cortisol en peces expuestos al Roundup®. No obstante se observó un aumento en la glucosa plasmática en los peces expuestos a 10 mg/l de herbicida, lo que indica una típica respuesta de estrés. La actividad de la catalasa de hígado también mostró un aumento en los peces expuestos a 10 mg/l, sugiriendo la activación de defensas antioxidantes a la exposición a Roundup®. Además, el Roundup® induce varias alteraciones histológicas que podría perjudicar el normal funcionamiento del hígado. Por lo tanto, a corto plazo de exposición al Roundup® en concentraciones subletales induce alteraciones bioquímicas, fisiológicas e histológicas en *P. lineatus*.

Tsui y Chu (2008) realizaron estudios en una reserva natural de Hong Kong, humedal de importancia internacional para aves acuáticas. Se ha venido utilizando Roundup® para controlar la maleza generalizada dentro de esta reserva por muchos años. En este estudio caracterizaron el efecto de Roundup® en pulverizaciones manuales en un estuario y un estanque de agua dulce en la época seca del año 2002. Realizaron bioensayos de toxicidad *in situ* con especies de peces comestibles locales. Encuentran que hasta el 52% de glifosato de la superficie del agua es transportado a sectores no tratados, un día después del tratamiento. Las concentraciones de glifosato en el agua disminuyeron rápidamente después de 1-3 días post tratamiento, pero luego se redujo gradualmente con el tiempo. La persistencia de glifosato en el estanque de agua dulce fue más prolongada que en el estuario, probablemente debido a las mayores concentraciones de quelantes de metales (por ejemplo, Cu y Fe) presentes en el sedimento (4,5 y 11 veces mayor, respectivamente), que pueden reducir la biodisponibilidad de glifosato para los descomponedores microbianos. Por último, los peces utilizados en los bioensayos *in situ* (tanto en zonas sin aplicación y aplicadas) mostraron tasas de supervivencia similares, lo que indica que el uso de Roundup®, en la tasa aplicada provista no plantea ningún peligro grave.

Cericato y colaboradores (2009) analizaron resultados de efectos subletales por contaminación con agroquímicos en el sur de Brasil. Este trabajo es complementario a otro anterior, donde demostraron que la contaminación subletal con algunos agroquímicos perjudicó la capacidad de los peces para elevar los niveles de cortisol en respuesta a un estrés agudo. En el presente trabajo, utilizaron la prueba de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para ayudar a determinar si el deterioro se produce en el tejido interrenal. Llevaron a cabo cinco experimentos, cada uno con un agroquímico específico (metil-paratión, atrazina + simazina, atrazina, tebuconazol, y glifosato) en concentraciones subletales de 16,6% de LC_{50-96h}, previamente determinada. Los peces fueron sometidos al protocolo de prueba de ACTH de la siguiente manera: grupo 1, no se inyecta y mantenerse como grupo de control específico; grupo 2 recibieron una inyección del vehículo solo (grupo de solución salina), y el grupo 3 recibió una inyección de ACTH. Una hora más tarde, se tomaron muestras de sangre del plexo caudal, utilizando jeringas estériles. En todos los grupos específicos de control, la inyección de ACTH indujo un fuerte aumento de cortisol en plasma, en comparación con los peces inyectados sólo con el vehículo y el grupo no inyectado. Peces expuestos a metil-paratión y tebuconazol no elevaron el cortisol en respuesta a la inyección de ACTH, con valores significativamente inferiores a los peces de control. Peces expuestos

a concentraciones subletales de atrazina + simazina, atrazina y glifosato mostraron un aumento de cortisol en plasma muy similar a la de control de los peces. Se concluyó que la prueba de ACTH reveló que *R. quelen* expuestos a concentraciones subletales de tebuconazol y metil-paratión hubo una disminución de la capacidad para elevar el cortisol en plasma en respuesta a una intraperitoneal (IP) de la inyección exógena de ACTH, señalando que el tejido fino interrenal es el sitio del deterioro dentro del eje HPI. Estas pruebas de ACTH también revelaron que el deterioro de la respuesta de cortisol, verificado en los peces expuestos a la atrazina + simazina y glifosato, tal como se muestra en nuestro trabajo anterior (Cericato y colaboradores, 2008), parece estar relacionada con los pasos de la secreción de cortisol en los niveles más altos en el eje HPI.

6.5 Efectos del glifosato sobre invertebrados terrestres.

Se realizó un relevamiento bibliográfico de la información disponible acerca de los efectos del herbicida glifosato sobre las comunidades de invertebrados asociados a los agroecosistemas, realizando especial hincapié en organismos terrestres. De manera general, debe decirse que resultó escasa la información disponible en la cual se evaluarán los efectos directos de este herbicida sobre este tipo de organismos.

Entre los trabajos encontrados se destacan los relacionados con evaluaciones ecotoxicológicas sobre algunos enemigos naturales de plagas agrícolas. En este sentido, Hassan y colaboradores (1998) evaluaron los efectos del Roundup® sobre 18 depredadores y parasitoides benéficos, obteniendo como resultado que este herbicida resultó inocuo para 13 especies, levemente tóxico para cuatro y moderadamente tóxico para una especie de carabidos.

Por su parte, Manzoni y colaboradores (2006), evaluaron mediante ensayos estandarizados de laboratorio efectos de diferentes formulados de glifosato sobre los porcentajes de parasitismo de adultos de *Trichogramma pretiosum* (parasitoide de huevos de Lepidópteros), siguiendo la metodología descrita por la OILB (Organización Internacional para la Lucha Biológica) que plantea la siguiente jerarquización de la toxicidad de acuerdo a los porcentajes obtenidos sobre este punto final: inocuo (<30%), levemente nocivo (30–79%), moderadamente nocivo (80–99%), nocivo (>99%).

Los diferentes formulados comerciales fueron considerados entre leve y moderadamente tóxicos. Giolo y colaboradores (2005) obtuvieron resultados similares para otras formulaciones de glifosato en experimentos semejantes con este enemigo natural. Nornberg y colaboradores (2008), evaluaron diferentes formulaciones comerciales de glifosato sobre huevos parasitados con *T. pretiosum* en diferentes estadios, sin obtener efectos significativos sobre los porcentajes de adultos emergentes.

Por su parte, Hassan y colaboradores (1991) observaron que otro formulado de glifosato (Basta – Glifosato sal de amonio-) resultó levemente tóxico cuando esta metodología fue llevada a cabo sobre *T. cacoeciae*.

Entre los depredadores más relevantes para el control de las densidades de plagas en los diferentes agroecosistemas se destacan las comunidades de arañas. Bell y colaboradores (2002), no observaron efectos significativos indirectos de un formulado comercial de glifosato sobre estas comunidades, mientras que Haughton y colaboradores (1999), evaluaron los efectos de diferentes formulaciones comerciales de glifosato en márgenes de campos, obteniendo reducción en el número de estos

artrópodos depredadores asociados a la aplicación del herbicida. En este caso los autores atribuyen los efectos a variaciones microclimáticas y a la estructura de la vegetación y no a efectos directos sobre los organismos.

Schneider y colaboradores (2009) evaluaron mediante bioensayos de laboratorio efectos a corto y largo plazo de un formulado comercial de glifosato sobre el depredador generalista *C. externa*. Estos autores a pesar de no registrar efectos a corto plazo, observaron reducciones significativas de la fertilidad y fecundidad de adultos provenientes de huevos tratados y tumores en cortes histológicos de los adultos.

Otros autores realizaron evaluaciones en campo de formulados comerciales de glifosato cuantificando sus efectos sobre la densidad de insectos presentes independientemente de su importancia económica, observando reducciones significativas en este punto final (Monning y colaboradores, 2008). Asimismo Jackson y Pitre (2004a), evaluaron mediante experimentos en campo los efectos de este herbicida (formulación comercial) sobre *Cerotoma trifurcada* (Coleoptera: Chrysomelidae), *Spissistilus festinus* (Hemiptera: Membracidae), *Geocoris punctipes* (Hemiptera: Lygaeidae) *Anticarsia gemmatalis* (Lepidoptera: Noctuidae) y *Hypena scabra* (Lepidoptera: Noctuidae), obteniendo como efectos reducción de la densidad de *G. punctipes* la cual es atribuida por los autores a la reducción de las densidades de malezas y no a efectos directos sobre los organismos. Para el resto de los organismos no observaron efectos sobre la densidad. Por su parte, la evaluación en laboratorio de este herbicida sobre la supervivencia, fecundidad y fertilidad de *G. punctipes* en aplicaciones sobre diferentes estadios, no produjo efectos significativos en ninguno de los puntos finales evaluados (Jackson y Pietre, 2004b).

Por otro lado, Achioro y colaboradores (2008) evaluaron comparativamente glifosato (producto técnico) y un formulado comercial en un rango de 0,1 a 8 mg/L en diferentes estadios del nematomorfo *Chordodes nobilii* (Gordiida, Nematomorpha). En estos experimentos, no se observaron efectos inhibitorios sobre el desarrollo embrionario en las exposiciones al principio activo ni en las formulaciones, sin embargo obtuvieron disminución de la capacidad infectiva de las larvas tanto cuando éstas provinieron de huevos tratados como cuando la exposición se realizó directamente sobre este estadio. No se obtuvieron diferencias en los efectos obtenidos en relación a los coadyuvantes, a excepción de la exposición de adultos donde el formulado comercial a 1,76 mg/l redujo la supervivencia en un 50%, mientras que el principio activo no produjo efectos.

Se han registrado también trabajos donde se evalúan los efectos de este herbicida sobre *Eisenia fetida andrei*. De esta forma, Casabe y colaboradores (2007) en experimentos de campo y laboratorio registraron reducción significativa en la viabilidad de cocones, efectos de evitación por lombrices en suelos tratados y reducción en la actividad alimentaria, mientras que no observaron efectos significativos sobre la reproducción. Por su parte, Yasmin y D'Souza (2007), tampoco observaron efectos reproductivos sobre este organismo cuando evaluaron otro formulado comercial de glifosato (41%), pero si registraron reducciones en el peso de los organismos expuestos.

6.6 Antecedentes de estudios de evaluación en sedimentos.

Para realizar evaluaciones de riesgo con pesticidas Tsui (2003) tuvo en cuenta la toxicidad para los organismos y las concentraciones de exposición, considerando una máxima concentración esperada en el ambiente de glifosato de 2,88 mg/l, según dosis recomendadas de aplicación. Esta concentración podría ser peligrosa para organismos acuáticos si consideramos el formulado Roundup® (con POEA), pero no el formulado Rodeo® (sin POEA).

En un estudio comparativo de las toxicidades de tres formulados de glifosato (Roundup®, Roundup Biactive® y Rodeo®) sobre *C. dubia* y *H. azteca* en agua sola se concluye que el formulado más tóxico es Roundup®; a su vez *H. azteca* resulta bastante más sensible que *C. dubia*. Cuando se realizaron ensayos con sedimentos (los mismos organismos de ensayo) las toxicidades son similares para Roundup® y Roundup Biactive®, y esto se debe a que el surfactante del Roundup® se adsorbe mejor al sedimento que el del Roundup Biactive®. La partición del glifosato y el POEA entre el sedimento y el agua de poro depende del carbono orgánico del sedimento (Tsui 2004).

En estudios en campo donde se comparó el destino y la toxicidad del formulado Roundup® entre una charca estuarina y una de agua dulce se observaron diferencias en la persistencia tanto de glifosato como de su metabolito AMPA. El glifosato fue más persistente en el ambiente de agua dulce que en el estuarino, lo que podría deberse a las concentraciones elevadas de metales secuestrantes (por ejemplo Cu y Fe) presentes en el sedimento, lo que reduciría la biodisponibilidad del glifosato para los descomponedores microbianos. En cuanto a la toxicidad del formulado en peces, no se observaron diferencias en la supervivencia entre los sitios con glifosato y el control, lo que estaría indicando que el uso de Roundup® en las concentraciones recomendadas de aplicación no sería de riesgo (Tsui, 2008).

En ensayos de laboratorio utilizando POEA (8 mg/l) en peceras con y sin sedimento durante 4 días se observó que la mortalidad en *D. magna* se mantuvo constante durante las 96 h en peceras con agua sola, en cambio en peceras con sedimento sólo se observó mortalidad durante las primeras 24 h. Las medidas de las concentraciones de POEA se correlacionaron con las toxicidades de *D. magna*. A su vez la concentración en agua con sedimento y mayor porcentaje de materia orgánica fue menor que la concentración en agua con sedimento y la mitad de materia orgánica. (Wang 2005).

En relación al formulado Rodeo®, según estudios de Major y colaboradores (2003) no se esperarían efectos tóxicos directos sobre organismos acuáticos, incluso a las mayores concentraciones encontradas en sedimentos por estos autores. Sin embargo los coadyuvantes utilizados junto con este formulado son hasta 100 veces más tóxicos que el formulado solo (Rodeo®) (Henry y colaboradores 1994).

6.7 Análisis de resultados sobre el impacto del glifosato en especies representativas de la región.

El perfil de toxicidad (efectos agudos, letales y subletales) del formulado Roundup® del glifosato sobre organismos acuáticos representativos de nuestra región se resume en la tabla 8.1. Los datos corresponden a estudios con especies locales o cosmopolitas. Si bien no representa una revisión *in extenso*, dada la limitada información existente de sensibilidad de especies neotropicales, permite realizar una primera estimación de la peligrosidad para nuestros ambientes acuáticos.

Adicionalmente, la figura 8.1 muestra que la variación del perfil de sensibilidades alcanza a casi tres órdenes de magnitud entre las especies más y menos sensibles. Por otra parte, si se tienen en cuenta los datos de concentración de glifosato en aguas superficiales medidas en ríos o arroyos de la región pampásica asociado a aplicaciones terrestres del herbicida, que indican valores inferiores a 1 mg/l (Peruzzo y colaboradores, 2008), esto indica que no se detectarían efectos adversos agudos en ambientes acuáticos cercanos a áreas de cultivo, dado que no hay solapamiento entre la distribución de sensibilidades y la de concentraciones en el ambiente. Sin embargo, es muy escaso el conocimiento actual de los niveles de concentración del herbicida en nuestros ambientes, por lo cual esta estimación deberá ser tomada como una valoración muy preliminar. Se deberán tener además en cuenta estudios crónicos asociados a exposiciones reiteradas como escenarios más realistas. No se han tenido en cuenta aplicaciones del herbicida para el control de macrófitas acuáticas en aguas superficiales, tipo de uso también registrado para el glifosato.

Tabla 6.1: Sensibilidad de especies (datos para formulado) representativas. Datos de toxicidad aguda, efectos letales y subletales seleccionados.

Acuático	LC/EC/IC50 Round up (R)	Punto final	Referencia
Nematomorfo			
<i>Chordodes nobilii</i>	1.76 mg/L	Inhib. supervivencia	Achiorno y colaboradores, 2008
Artrópodos			
<i>Anopheles quadrimaculatus</i>	673 mg/L	Mortalidad	Holk y Meek, 1987
Quironomidos			
<i>Quironomus plumosus</i>	58 mg/L	Mortalidad	Folmar y colaboradores, 1971
Crustáceos			
<i>Daphnia magna</i>	13 mg/L	Mortalidad	EG y Bionomics, 1980
Algas			
<i>Scelenastrum capricornatum</i>	2.1 mg/L	Crecimiento	LISEC, 1989
Comunidades microbianas			
Plantas vasculares			
<i>Lemna gibba</i>	11.6 mg/L	Crecimiento	Sobrero y colaboradores, 2006
Anfipodo			
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	42 mg/L	Mortalidad	Folmar y colaboradores, 1979
Anfibios			
<i>Scinax nasicus</i>	1.74 mg/L	Malformaciones desarrollo larval	Lajmanovich y colaboradores, 2003
Peces			
<i>Cnesterodon decemmaculatus</i> (ingrediente activo)	100 mg/L	Mortalidad	Carriquiriborde y colaboradores, 2007

Figura 6.1: Distribución de sensibilidades a formulado de glifosato para especies acuáticas (datos consignados en tabla 8.1), considerando efectos agudos letales o subletales

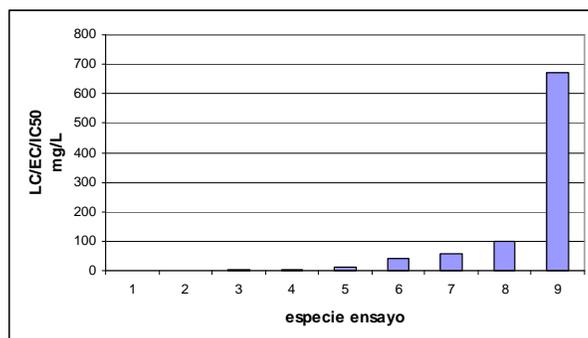


Tabla 6.2: Sensibilidad al glifosato formulado para especies terrestres. Para los primeros datos se proporciona concentración a la que se produce el efecto medido, dado que no se cuenta en la referencia con valor de IC/EC50. Algunos valores están dados en mg/kg y otros en mg/L, dependiendo de la vía de exposición utilizada

Ambiente terrestre	Dilución de efecto	% de efecto	Punto final	Referencia
Comunidades microbianas	10X Dosis aplicación	Escasos efectos		Zabaloy y colaboradores, 2008
Anélidos				
<i>Eisenia foetida</i>	2 (mg/Kg)	59	Inhibición eclosión	Casabe y colaboradores, 2007
Artrópodos				
<i>Chrisoperla externa</i>	142 (mg/L)	23	Supervivencia pupas	Schneider y colaboradores, 2009
<i>Tricogramma sp.</i>	43 (mg/L)	96.4	Inhibición parasitismo	Mazoni y colaboradores, 2006
<i>Apis mellifera</i>	>100 mg/Kg en suelo	Sin efecto	Letalidad	Giesy y colaboradores, 2001
Plantas vasculares				
		IC50 (mg/L)		
<i>Allium cepa</i>	-	131,8		
<i>Medicago sativa</i>	-	56,2	Inhibición	Martin y Ronco, 2006
<i>Lactuca sativa</i>	-	9,9	elongación radícula	
<i>Lolium perenne</i>	-	15,3		
<i>Brassica napus</i>	-	1164,3		

Un análisis similar al anterior, relacionado con los efectos letales y subletales en exposiciones a corto plazo para especies terrestres representativas de la región (Tabla 8.2) también muestra un intervalo de sensibilidades de tres órdenes de magnitud entre las especies más sensibles y las más tolerantes. Lamentablemente, la casi nula información existente sobre niveles de concentración medidos en suelos de la región productiva, junto

a los escasos datos de efectos, no permiten realizar una evaluación de riesgo asociado al herbicida en el ambiente terrestre, teniendo en cuenta que las aplicaciones del herbicidas están, en nuestra región, mayoritariamente dirigidas a este compartimiento ambiental.

6.8. Conclusiones parciales

Existen datos sobre los efectos biológicos adversos del herbicida, aditivos y productos de degradación sobre diferentes componentes de la biota acuática y terrestre. La disponibilidad de información es limitada para especies Neotropicales.

No se cuenta con una base de datos representativa de concentraciones de glifosato y productos de degradación en compartimientos ambientales de la región, ni sobre su comportamiento ambiental (compartimentalización, vida media). Tampoco existe a nivel mundial un claro panorama sobre el comportamiento ambiental del principal aditivo (POEA), responsable de una mayor toxicidad de algunos formulados.

De manera general se puede decir que la toxicidad de formulados y de componentes en formulaciones del herbicida (POEA, Roundup, ácido glifosato e IPA ó sal de glifosato) sobre bacterias, protozoos, microalgas y crustáceos en medio acuático determina que los compuestos se ordenen de la siguiente forma (de mayor a menor toxicidad): POEA>Roundup>glifosato ácido>IPA sal. Las microalgas y crustáceos son mucho más sensibles que las bacterias y protozoos al Roundup; POEA produce más del 86% de la toxicidad del formulado, a su vez la toxicidad del POEA es dependiente de la especie.

El ingrediente activo glifosato no muestra toxicidad sobre embriones, larvas de anfibios y juveniles. El surfactante POEA es el responsable de la alta toxicidad de los formulados y de los efectos detectados sobre el crecimiento, desarrollo, retraso del tiempo de metamorfosis, malformaciones, desarrollo anormal de gonadas, además de evitamiento, disminución en la abundancia y riqueza de ecosistemas acuáticos.

Los efectos del herbicida sobre peces están mejor documentados para las formulaciones, no siendo así para el principio activo. Existe información sobre una contribución muy relevante en la toxicidad de la formulación relacionada con los coadyuvantes, particularmente aquellas que cuentan con POEA. Está documentada la evitación de concentraciones nocivas, efectos genotóxicos, cambios histopatológicos en exposiciones prolongadas, efecto sobre parámetros hematológicos y metabólicos, en la reproducción, alteración de los perfiles de esteroides y de la viabilidad de huevos.

Los efectos subletales detectados sobre un amplio espectro de puntos finales de valoración en peces y anfibios asociados al Roundup®, alertan sobre la necesidad de estudiar los impactos de exposiciones reiteradas a bajas concentraciones del herbicida.

Los cambios detectados en comunidades vegetales riparias y macrofitas acuáticas, microplancton y perifiton deberán ser considerados en la evaluación integrada de impactos, con particular atención a la pérdida de hábitats y su relación con otros componentes de los ecosistemas.

Se detectaron importantes incrementos en la abundancia de cianobacterias en estudios en condiciones controladas de campo sobre comunidades microbianas acuáticas.

La información relevada sobre los efectos del glifosato en invertebrados terrestres, permite concluir que la toxicidad del herbicida sobre este tipo de organismos parece depender ampliamente del estado en que se encuentra (formulado o principio activo), la especie evaluada, y el estado de desarrollo de los organismos. De manera general se puede concluir que la toxicidad sobre estos organismos es leve a moderada y se manifiesta mayormente como efectos subletales.

Las evaluaciones ecotoxicológicas sobre artrópodos enemigos naturales de plagas agrícolas indican que el herbicida resultó mayoritariamente inocuo para las especies estudiadas (n=18), levemente tóxico en menor proporción y moderadamente tóxico sólo para una especie. Diferentes formulados comerciales fueron considerados entre leve y moderadamente tóxicos cuando se evaluaron interacciones entre depredadores naturales y plagas agrícolas. Estudios de efectos a largo plazo indican reducciones significativas de la fertilidad y fecundidad y tumores en insectos adultos provenientes de huevos tratados con Roundup.

Estudios de campo de formulados comerciales de glifosato sobre efectos poblaciones de insectos muestran reducción de la densidad, aunque pareciera estar asociado a la reducción de las densidades de malezas y no a efectos directos sobre los organismos.

Por otro lado, la evaluación comparativa del glifosato (producto técnico) y un formulado comercial en laboratorio a concentraciones esperables en el ambiente permitió detectar efectos subletales sobre nematomorfos para ambos productos.

Estudios de los efectos en lombrices con suelos tratados con formulaciones comerciales indican efectos adversos subletales (evitación, actividad alimentaria, reproducción).

Teniendo en cuenta la intensificación del uso del producto, resulta necesario realizar controles sistemáticos de concentraciones del herbicida y sus compuestos de degradación en el ambiente. Del mismo modo, deberán efectuarse evaluaciones a largo plazo con la finalidad de contar con una ponderación adecuada de los efectos de este herbicida sobre especies representativas.

6.9 Bibliografía.

Achiorno, C.L., C. De Villalobos and Ferrari L. "Toxicity of the herbicide glyphosate to *Chordodes nobilii* (Gordiida, Nematomorpha)". *Chemosphere* 2008; 71: 1816–1822.

Amhrein, N, Schab, J and Steinrficken, HC. "The mode of action of the herbicide glyphosate". *Naturwissenschaften* 1980; 67: 356-357.

Anton, F.A., Laborda, E., De Ariz, M.. "Acute toxicity of the herbicide glyphosate to fish". *Chemosphere* 1994; 28: 745-753.

- Bell, J.R., A.J. Haughton, N.D. Boatman and A. Wilcox. "Do incremental increases of the herbicide glyphosate have indirect consequences for spider communities?" *The Journal of Arachnology* 2002; 30: 288–297
- Beyers, D.W. "Acute toxicity of Rodeo® herbicide to Rio Grande silvery minnow as estimated by surrogate species: Plains minnow and fathead minnow". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1995; 29: 24-26.
- Blackborun, L.G., Boutin, C. "Subtle effects of herbicide use in the context of genetically modified crops: A case study with Glyphosate (Roundup®)". *Ecotoxicology* 2003; 12: 271-285.
- Carriquiriborde P, Díaz J, Mugni H, Bonetto C, Ronco AE. "Impact of cypermethrin on stream fish populations under field use in biotec-soybean production". *Chemosphere* 2007; 68: 613-621
- Casabé, N., L. Piola, J. Fuchs, M.L. Oneto, L. Pamparato, S. Basack, R. Giménez, R. Massaro, J.C. Papa and E. Kesten. "Ecotoxicological Assessment of the Effects of Glyphosate and Chlorpyrifos in an Argentine Soya Field". *J Soils Sediments* 2007; 7 (4): 232–239
- Cauble K., Wagner R.S. "Sublethal effects of the herbicide glyphosate on amphibian metamorphosis and development". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2005; 75: 429-435.
- Cavalcante, D.G., Martinez, C.B., Sofia, S.H. "Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*". *Mutation Research* 2008; 655: 41-46.
- Çavaş, T., Könen, S. "Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay". *Mutagenesis* 2007; 22: 263-268.
- Cericato, L., Neto, J.G.M., Fagundes, M., Kreutz, L.C., Quevedo, R.M., Finco, J., da Rosa, J.G.S., Koakoski, G., Centenaro, L., Pottker, E., Anziliero, D., Barcellos, L.J.G. "Cortisol response to acute stress in jundiá *Rhamdia quelen* acutely exposed to sub-lethal concentrations of agrichemicals". *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 2008; 148: 281-286.
- Cericato, L., Neto, J.G.M., Kreutz, L.C., Quevedo, R.M., da Rosa, J.G.S., Koakoski, G., Centenaro, L., Pottker, E., Marqueze, A., Barcellos, L.J.G. "Responsiveness of the interrenal tissue of Jundiá (*Rhamdia quelen*) to an in vivo ACTH test following acute exposure to sublethal concentrations of agrichemicals". *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 2009; 149: 363-367.
- Chattopadhyay, A., Adhikari, S., Adhikary, S.P., Ayyappan, S. "Influences of environmental factors and antidote addition on glyphosate toxicity to freshwater fish, *Labeo rohita* (Hamilton)". *Chemistry and Ecology* 2007; 23: 279-287.
- Cheek A.O., Ide C.F., Bollinger J.E., Rider C.V., McLachlan J.A. "Alteration of Leopard Frog (*Rana pipiens*) Metamorphosis by the Herbicide Acetochlor". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1999; 37: 70-77.
- Chen CY., Hathaway KM., Folt CL. "Multiple stress effects of VISION Herbicide, pH, and food on zooplankton and larval amphibian species from forest wetlands". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004; 23 (4): 823-831.
- Clay, P, Griffin, JL. "Weed Seed Production and Seedling Emergence Responses to Late-Season Glyphosate Applications". *Weed Science* 2000, 48 (4): 481-486.

- Comstock, BA; Sprinkle, SL; Smith, GR. "Actue Toxic Effects of Round-Up Herbicide on Wood Frog Tadpoles (*Rana sylvatica*)". *Journal of Freshwater Ecology* 2007; 22 (4): 705-708.
- Dinehart, SK; Smith, LM; McMurry, ST; Anderson, TA; Smith, PN; Haukos, DA. "Toxicity of a glufosinate- and several glyphosate-based herbicides to juvenile amphibians from the Southern High Plains, USA". *Science of the Total Environment [Sci. Total Environ.]* 2009; 407 (3): 1065-1071.
- Edginton AN, Sheridan PM, Boermans Thompson DG, Holt JD and Stephenson GR. "A Comparison of Two Factorial Designs, a Complete 3*3 Factorial and a Central Composite Rotatable Design, for Use in Binomial Response Experiments in Aquatic Toxicology". *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2004; 46: 216-223.
- Edginton AN., Sheridan PM., Stephenson GR., Thompson DG., Boermans HJ. "Comparative effects of pH and VISION Herbicide on two life stage of four Anuran Amphibian species". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004; 23 (4): 815-822.
- El-Gendy, K.S., Aly, N.M., El-Sebae, A.M.. "Effects of edifenphos and glyphosate on the immune response and protein biosynthesis of bolti fish (*Tilapia nilotica*)". *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 1998; 33: 135-149.
- Ezeri, G.N.O., Gabriel, U.U., Sorroh, B.T. "Potency of crude pituitary extract from Roundup (Glyphosate)-exposed homoplastic donors in induced breeding of *Clarias gariepinus* (Burch. 1822)". *Journal of Industrial Pollution Control* 2006; 22: 9-15.
- Folmar L.C., Sanders H.O. and A. M. Julin. "Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates". *Arch. Environm. Contain. Toxicol.* 1997; 8: 269-278
- Folmar, L.C. "Overt avoidance reaction of rainbow trout fry to nine herbicides". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1976; 15: 509-514.
- Folmar, L.C., Sanders, H.O., Julin, A.M. "Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1979; 8: 269-278.
- Gagné S.A., Fahrig L. "Effect of landscape context on anuran communities in breeding ponds in the National Capital Region, Canada". *Landscape Ecology* 2007; 22: 205-215.
- Gagneten A.M. "Efectos del herbicida paraquat sobre el zooplancton". *Iheringia* 2002; 92 (3): 47-56.
- Ghersa, C.M., León, R.J. "Successional changes in agroecosystems of the rolling pampa". En: Walker, L.F. (Ed.), *Ecosystems of Disturbed Grounds. Ecosystems of the World, vol. 16*. Elsevier Science, B.V. Amsterdam, The Netherlands, 1999: pp. 487-502.
- Giesy J.P., Dobson S, Solomon K.R. "Ecotoxicological Risk Assessment for Roundup Herbicide". *Reviews of Environmental Contamination & Toxicology* 2000; 167: 35-120.
- Giolo, F.P.; Grutzmacher, A.D., Procopio, S.O.; Mazoni, C.M., Lima, C.A.B., Nornberg, S.D. "Seletividade de formulações de glyphosate a *Trichogramma pretiosum* (Hymenoptera: Trichogrammatidae)". *Planta Daninha* 2005; 23: 457- 462.
- Gluszczak, L., dos Santos Miron, D., Crestani, M., Braga da Fonseca, M., Araujo Pedron, F., Duarte, M.F., Vieira, V.L.P. (2006). Effect of glyphosate herbicide on

acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* 65, 237-241.

Gluszczak, L., Miron, D.S., Moraes, B.S., Simões, R.R., Schetinger, M.R.C., Morsch, V.M., Loro, V.L. "Acute effects of glyphosate herbicide on metabolic and enzymatic parameters of silver catfish (*Rhamdia quelen*)". *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 2007; 146: 519-524.

Grisolia, C.K. "A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides". *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2002; 518: 145-150.

Hartman, WA, Martin, DB.(1984). "Effect of suspended bentonite clay on the acute toxicity of glyphosate to *Daphnia pulex* and *Lemna minor*". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1984; 33: 355-361.

Hassan, S.A., F. Bigler, H. Bogenschutz, E. Boller, J. Brun, J.N.M. Calis, P. Chiverton, J. Coremanspelseneer, C. Duso, G.B. Lewis, F. Mansour, L. Moreth, P.A. Oomen, W.P.J. Overmeer, L. Polgar, W. Rieckmann, L. Samsøe-Petersen, A. Staubli, G. Sterk, K. Tavares, J.J. Tuset, G. Viggiani. "Results of the fifth joint pesticide testing programme carried out by the IOBC/ WPRS - working group "Pesticides and Beneficial Organisms"". *Entomophaga* 1991; 36: 55-67.

Hassan, S.A., F. Bigler, H. Bogenschutz, E. Boller, J. Brun, P. Chiverton, P. Edwards, F. Mansour, E. Naton, P.A. Oomen, W.P.J. Overmeer, L. Polgar, W. Rieckman, L. Samsøe-Petersen, A. Staubli, G. Sterk, K. Tavares, J.J. Tuset, G. Viggiani, and A.G. Vivas. "Results of the fourth joint pesticide testing programme carried out by the IOBC/WPRS-Working Group". *Zeitschrift für Angewandte Entomologie* 1988; 105 (4): 321-329.

Haughton A.J., Bell J.R., Boatman N.D., Wilcox A. "The effect of the herbicide glyphosate on non-target spiders: Part II. Indirect effects on *Lepthyphantes tenuis* in field margins". *Pest Management Science* 2001; 57: 1037-1042.

Haughton, A.J., J.R. Bell, N.D. Boatman and A. Wilcox. "The effects of different rates of the herbicide glyphosate on spiders in arable field margins". *The Journal of Arachnology* 1999; 27: 249-254.

Henry, C.J.; Higgins, K.F.; Buhl, K.J. "Acute toxicity and hazard assessment of Rodeo® X-77® Spreader, and Chem-trol® to aquatic invertebrates". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1994; 27: 394-399.

Hildebrand, L.D., Sullivan, D.S., Sullivan, T.P. "Experimental studies of rainbow trout populations exposed to field applications of Roundup® herbicide". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1982; 11: 93-98.

Hin C.J.A., Schenkelaars P., Pak G.A. "Agronomic and environmental impacts of the commercial cultivation of glyphosate tolerant soybean in the USA". *Centre for Agriculture and Environment*; Utrecht, 2001.

Holdway, D.A., Dixon, D.G. "Acute toxicity of permethrin or glyphosate pulse exposure to larval white sucker (*Catostomus commersoni*) and juvenile flagfish (*Jordanella floridae*) as modified by age and ration level". *Environmental Toxicology and Chemistry* 1988; 7: 63-68.

Huang, X., Fong, S., Deanovic, L., Young, T.M. "Toxicity of herbicides in highway runoff". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2005; 24: 2336-2340.

- Hurst, M.R., Sheahan, D.A. "The potential for oestrogenic effects of pesticides in headwater streams in the UK". *Science of the Total Environment* 2003; 301: 87-96.
- Jackson, R.E. & H.N. Pietre. "Influence of Roundup Ready soybean and Roundup Ultra herbicide on *Geocoris punctipes* (Say) (Heteroptera: Lygaeidae) in the laboratory". *J. Entomol. Science* 2004; 39: 55-61.
- Jackson, R.E. & H.N. Pietre. "Influence of Roundup Ready soybean production systems and glyphosate application and pest and beneficial insects in narrow-row soybean". *J. Entomol. Science* 2004; 39: 62-70.
- Jaworski, EG. (1972). "Mode of action of N-phosphonomethylglycine. Inhibition of aromatic amino acid biosynthesis". *J. Agric. Food Chem.* 1972; 20 (6): 1195-1198.
- Jiraungkoorskul, W., Upatham, E.S., Kruatrachue, M., Sahaphong, S., Vichasri-Grams, S., Pokethitiyook, P. "Biochemical and histopathological effects of glyphosate herbicide on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)". *Environmental Toxicology* 2003; 18: 260-267.
- Kreutz, L.C., Barcellos, L.J.G., Silva, T.O., Anziliero, D., Martins, D., Lorenson, M., Marteninghe, A., Da Silva, L.B. "Acute toxicity test of agricultural pesticides on silver catfish (*Rhamdia quelen*) fingerlings". *Ciencia Rural* 2008; 38: 1050-1055.
- Lajmanovich C., Lorenzatti E., Maitre M.I., Enrique S., Peltzer PM. "Comparative acute toxicity of the commercial herbicides Glyphosate to neotropical tadpoles *Scinax nasicus* (ANURA: HYLIDAE)". *Fresenius Environmental Bulletin* 2003; 12 (4): 364-367.
- Lajmanovich RC, Sandoval M.T., Peltzer PM. "Induction of Mortality and Malformation in *Scinax nasicus* Tadpoles Exposed to Glyphosate Formulations". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2003; 70: 612-618.
- Lajmanovich RC. "Advertidos sobre danos a la salud por el uso de Glifosato". *El Diario, Paraná* 22 de Octubre de 2001.
- Langiano, V.d.C., Martinez, C.B.R. "Toxicity and effects of a glyphosate-based herbicide on the Neotropical fish *Prochilodus lineatus*". *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 2008; 147: 222-231.
- Lindgren A., Sjostrorn M and Svante W. "QSAR Modelling of the Toxicity of some Technical Non-ionic Surfactants towards Fairy Shrimps". *Quant Struct.-Act. Relat* 1996; 5: 208-218.
- Lockhart, WL, Billeck, BN, Baron, CL. "Bioassays with floating aquatic plant (*Lemna minor*) for the effects of sprayed and dissolved glyphosate". *Hydrobiologia* 1989; 188/189: 353-359.
- Major III, W.W.; Grue, C.E.; Gardner, S.C.; Grassley, J.M. "Concentrations of Glyphosate and AMPA in Sediment Following Operational Applications of Rodeo- to Control Smooth Cordgrass in Willapa Bay, Washington, USA". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2003; 71 (5): 912-918.
- Mann R.M., Bidwell J.R. "The toxicity of glyphosate and several glyphosate formulations to four species of southwestern Australian frogs". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1999; 36: 193-199.
- Manzoni, C.G., A.D. Grützmacher, F.P. Giolo, W. Härter e C. Müller. "Seletividade de agrotóxicos usados na produção integrada de maçã para adultos de *Trichogramma pretiosum*". *Pesq. Agropec. Bras.* 2006; 41 (10): 1461-1467.

- Marrs, RH, Williams, CT, Frost, AJ & Plant, A. "Assessment of the effects of the herbicide spray drift on a range of plant species of conservation interest". *Environmental Pollution* 1989; 59: 71-86.
- Martin ML., Ronco AE. "Effect of Mixtures of Pesticides Used in the Direct Seeding Technique on Nontarget Plant Seeds". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2006; 77: 228–236.
- Martin, ML, Sobrero, C, Rivas, C, Rimoldi, F, Ronco, A. "Impacto del uso de pesticidas asociado a la siembra directa sobre especies no-blanco. Flora riparia y acuática". *Memorias Conferencia Internacional Usos del Agua*, 2003; Cartagena de Indias: 27-31.
- McComb, B; Curtis, L; Chambers, C; Newton, M; Bentson, K. "Acute Toxic Hazard Evaluations of Glyphosate Herbicide on Terrestrial Vertebrates of the Oregon Coast Range". *Environmental Science and Pollution Research International* 2008; 15 (3): 266-272.
- Mitchell, D.G., Chapman, P.M., Long, T.J. (1987). "Acute toxicity of Roundup® and Rodeo® herbicides to rainbow trout, chinook, and coho salmon". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1987; 39: 1028-1035.
- Monnig, N. and K.W. Bradley. "Impact of fall and early spring herbicide applications on insect populations and soil conditions in no-till soybean". *Crop Protection* 2008; 27: 143–150.
- Nornberg, S.D., Grutzmacher, A.D., Giolo, F.P., Junior, G.J.E., Lima, C.A.B. y Grutzmacher, D.D. "Selectividade de formulações de glyphosate aplicado nos estadios imaturos de *Trichogramma pretiosum*" *Planta Daninha, Viçosa-MG* 2008; 26 (3): 611-617
- Perez-Coll CS., Herkovits J. "Evaluación de la toxicidad del herbicida Glifosato sobre embriones de anfibio". *2da Reunión SETAC América Latina*; Bs. As. 25-28 Octubre 1999: 32.
- Perez G. L., A. Torremorell, H. Mugni, P. Rodriguez, M. Solange Vera, M. Do Nascimento, L. Allende, J. Bustingorry, R. Escaray, M. Ferraro, I. Izaguirre, H. Pizarro, C. Bonetto, DP. Morris, H. Zagarese. "Effects of the herbicide Roundup on fresh water microbial communities: A mesocosms study". *Ecological Applications* 2007; 17 (8): 2310–2322
- Perkins Peggy J, Boermans Herman J., and Stephenson Gerarld R. "Toxicity of Glyphosate and Triclorpyr using the frog embryo teratogenesis assay Xenopus". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2000; 19 (4): 940-945.
- Peruzzo, P. J., Porta, A. A., Ronco, A. E. "Levels of glyphosate in surface waters, sediments and soils associated with direct sowing soybean cultivation in north pampasic region of Argentina". *Environmental Pollution* 2008; 156: 60-61.
- Priestman, MA, Healy,ML, Funke,T, Becker,A, Schönbrunn, E. "Molecular basis for the glyphosate-insensitivity of the reaction of 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase with shikimate". *FEBS Letters* 2005; 579: 5773–5780.
- Quassinti, L; Maccari, E; Murri, O; Bramucci, M. "Effects of paraquat and glyphosate on steroidogenesis in gonads of the frog *Rana esculenta* in vitro". *Pestic. Biochem. Physiol.* 2009; 93 (2): 91-95
- Relyea R., Hoverman J. "Assessing the ecology in ecotoxicology: a review and synthesis in freshwater systems". *Ecology Letters* 2006; 9: 1157-1171.

- Relyea R.A. "The impact of insecticides and herbicides on the biodiversity and productivity of aquatic communities". *Ecological Applications* 2005; 16 (5): 2022-2027.
- Relyea R.A. "The lethal impact of roundup on aquatic and terrestrial amphibians". *Ecological Applications* 2005; 15 (4):1118-1124.
- Rendón-von Osten, J.R.V., Ortíz-Arana, A., Guilhermino, L., Soares, A.M.V.M. "In vivo evaluation of three biomarkers in the mosquitofish (*Gambusia yucatana*) exposed to pesticides". *Chemosphere* 2005; 58: 627-636.
- Renner R. 2002. "Conflict Brewing Over Herbicide's Link to Frog Deformities". *Science* 2002 Noviembre; 298: 938-939.
- Rohr JR, Schotthoefer AM., Raffel TR., Carrick HJ., Halstead N, Hoverman JT., Johnson CM., Johnson LB., Lieske C, Piwoni MD., Schoff6 PK., Beasley VR. "Agrochemicals increase trematode infections in a declining amphibian species". *Nature* 2008; 455: 1235-1239.
- Ronco, A; P. Carriquiriborde, G. S. Natale, M.L. Martin, H. Mugni, C. Bonetto. "Integrated approach for the assessment of biotech soybean pesticides impact on low order stream ecosystems of the Pamasic Region". En: *Ecosystem Ecology Research*. Nova Publishers; 2008: 209-239.
- Ronco, MG, Ruscitti, MF, Arango, MC, Beltrano, J. "Glyphosate and mycorrhization induce changes in plant growth and in root morphology and architecture in pepper plants". *Journal of Horticultural Science & Biotechnology* 2008; 83 (4): 497-505.
- Schneider, M.I., N, Sanchez, S. Pineda, H. Chi and A. Ronco. "Impact of glyphosate on the development, fertility and demography of *Chrysoperla externa* (Neuroptera: Chrysopidae): Ecological Approach". *Chemosphere* 2009. En prensa.
- Shao, N.L., Kole, R.K. "Response of gill ATPase and liver esterase of *Pseudorasobora parva* to a two month exposure to glyphosate and metsulfuron methyl". *Toxicological and Environmental Chemistry* 2004; 86: 237-243.
- Sharoha, MK, Sridhar, P, Malik, VS. "Glyphosate-tolerant crop: genes and enzymes". *J. Plant Biochem. Biotechnol.* 1998; 7: 65-72.
- Siemering, G.S.; Hayworth, J.D.; Greenfield,B.K. "Assessment of potential aquatic herbicide impacts to California aquatic ecosystems". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2008; 55 (3): 415-431.
- Smith G.R. (2001). Effects of Acute Exposure to a Commercial Formulation of Glyphosate on the Tadpoles of Two Species of Anurans. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* (67):483-8.
- Sobrero, C., Martin M. L. y Ronco A. "Fitotoxicidad del herbicida Roundup® Max sobre la especie no blanco *Lemna gibba* en estudios de campo y laboratorio". *Hidrobiológica* 2007; 17 (1 Suplemento): 31-39.
- Sobrero, MC; Rimoldi, F; Ronco, AE. "Effects of the glyphosate active ingredient and a formulation on *Lemna gibba* L. at different exposure levels and assessment end-points". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2007; 79 (5): 537-543.
- Soso, A.B., Barcellos, L.J.G., Ranzani-Paiva, M.J., Kreutz, L.C., Quevedo, R.M., Anziliero, D., Lima, M., Silva, L.B.d., Ritter, F., Bedin, A.C., Finco, J.A. "Chronic exposure to sub-lethal concentration of a glyphosate-based herbicide alters hormone

- profiles and affects reproduction of female Jundí (*Rhamdia quelen*)". *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2007; 23: 308-313.
- Sthephen DG., Resetarits J.Jr., Schaeffer DJ., Beckmen B., Beasley VR. "Effects of Atrazine on amphibian growth and survival in artificial aquatic communities". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2000; 19 (12): 2961-2967.
- Szarek, J., Siwicki, A.K., Andrzejewska, A., Przewdziecka, D., Terech-Majewska, E., Banaszkiwicz, T., Kolman, H. "Effect of atrazine (Azoprim 50 WP) and trimethylsulfonium glyphosate (Avans 330 SI) on morphological changes in hepatopancreas of sturgeon (*Acipenser baeri*)". *Acta Poloniae Toxicologica* 2000; 8: 121-128.
- Takahashi, M. "Oviposition site Selection: Pesticide avoidance by gray treefrogs". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2007; 26 (7): 1476-1480.
- Thompson DG. "Potential effects of herbicides on native amphibians: a hierarchical approach to ecotoxicology research and risk assessment". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004; 23 (4): 813-814.
- Thompson DG., Wojtaszek BE., Staznik B, Chartrand DT., Stephenson GR. "Chemical and biomonitoring to assess potential acute effects of VISION Herbicide on native amphibian larvae in forest wetlands". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004; 23 (4): 843-849.
- Tsui M, Chu L.M. "Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors". *Chemosphere* 2003; 52: 1189-1197.
- Tsui, M.T.K., Chu, L.M. "Environmental fate and non-target impact of glyphosate-based herbicide Roundup® in a subtropical wetland". *Chemosphere* 2008; 71: 439-446.
- Tsui, M.T.K.; Chu, L.M. "Comparative Toxicity of Glyphosate-Based Herbicides: Aqueous and Sediment Porewater Exposures". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2004; 46 (3): 316-323.
- Ueji M, Inao K. "Rice paddy field herbicides and their effects on the environment and ecosystems". *Weed Biology and Management* 2001; 1: 71-79.
- Vitta, JI, Tuesca, D, Puriccelli, E. "Widespread use of glyphosate tolerant soybean and weed community richness in Argentina". *Agriculture, Ecosystems & Environment* 2004; 103: 621-624.
- Wan, M.T., Watts, R.G., Moul, D.J. "Effects of different dilution water types on the acute toxicity to juvenile pacific salmonids and rainbow trout of glyphosate and its formulated products". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1989; 43: 378-385.
- Wang, Y.S., Jaw, C.G., Chen, Y.L. "Accumulation of 2,4-D and glyphosate in fish and water hyacinth". *Water, Air, and Soil Pollution* 1994; 74: 397-403.
- Wang, N.; Besser, J.M.; Buckler, D.R.; Honegger, J.L.; Ingersoll, C.G.; Johnson, B.T.; Kurtzweil, M.L.; MacGregor, J.; McKee, M.J. "Influence of sediment on the fate and toxicity of a polyethoxylated tallowamine surfactant system (MON 0818) in aquatic microcosms". *Chemosphere* 2005; 59 (4): 541-551.
- World Health Organization. "Environmental Health Criteria 159 (Glyphosate)". WHO: Geneva; 1994.

Withgott J. "Ubiquitous Herbicide Emasculates Frogs". *Science* 2002; 296: 447-448.

Wojtaszek BE., Staznik B, Chartrand DT., Stephenson GR., Thompson DG. "Effects of VISION Herbicide on mortality, avoidance response, and growth of amphibian larvae in two forest wetlands". *Environmental Toxicology and Chemistry* 2004; 23 (4): 832-842.

Xiao, Y-h; Liao, Y-q; Zhou, C-x; Jiang, P. "Chronic toxicities of herbicide glyphosate on *Bufo gargarizans*". *Sichuan Journal of Zoology* 2007; 26 (2): 430-433.

Xiao, Y-H; Long, W-W; Luo, S-C; Yin, C-P; Long, J. "The influences of the herbicide glyphosate on nerve impulse generation and conduction of *Bufo gargarizans*". *Acta Ecologica Sinica* 2007; 27 (3): 1177-1184.

Xie, L., Thrippleton, K., Irwin, M.A., Siemering, G.S., Mekebri, A., Crane, D., Berry, K., Schlenk, D. "Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using a rainbow trout vitellogenin assay". *Toxicological Sciences* 2005; 87: 391-398.

Yasmin, S. and D. D'Souza. "Effect of Pesticides on the Reproductive Output of *Eisenia fetida*". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2007; 79: 529-532.

Zhidenko, A.A., Kovalenko, Y.M. "The influence of Roundup on the dynamics of histological changes in organs of carps". *Hydrobiological Journal* 2007; 43: 93-99.

CONCLUSIONES GENERALES

Habiendo considerado objetivamente todos los elementos de juicio que fueran detallados en el presente escrito, este CONSEJO CIENTÍFICO INTERDISCIPLINARIO por acuerdo unánime de sus integrantes, efectúa las siguientes CONCLUSIONES GENERALES:

El glifosato tiene características fisicoquímicas y ecotoxicológicas (baja persistencia, potencialidad de bioacumulación y toxicidad sobre organismos no blanco), que han llevado al uso masivo y generalizado de este herbicida, tanto en sistemas productivos, como en otros usos a nivel mundial. Esto requiere de una evaluación constante de sus potenciales efectos nocivos sobre la salud y el ambiente.

Con anterioridad a la introducción de los OGM en nuestro país se utilizaba el glifosato en preemergencia o presiembrado del cultivo; también se labraba la tierra y se utilizaban otros agroquímicos de mayor impacto. Pero con el advenimiento de la soja RR, este herbicida de amplio espectro puede aplicarse en forma postemergente, permitiendo un uso más eficiente acorde al grado de enmalezamiento observado. La eliminación del laboreo del suelo conocido como "labranza cero", fue un sistema que se adoptó a gran escala por sus ventajas económicas y agronómicas, pero no cabe duda que la introducción de los cultivos OGM ha facilitado la utilización del sistema de labranza *cero* y permitido su expansión.

Las cuestiones relacionadas con la escala, el tipo de prácticas de cultivo o la expansión de la producción de soja en zonas ambientalmente sensibles, son los aspectos más importantes cuando se evalúa el impacto de los sistemas de producción que incluyen al glifosato y la soja GM. Estas cuestiones, sin embargo, no pueden ser inequívocamente

asociadas con la soja GM, o con el uso del glifosato por si mismo. Un aspecto importante a considerar es el relacionado con el impacto de los herbicidas a largo plazo, como por ejemplo el aumento de la tolerancia y la aparición de resistencia a los herbicidas en la maleza.

Los resultados de los índices para evaluar el impacto ambiental (EIQ y sistema de lógica difusa), coinciden en señalar que el cambio del sistema productivo de siembra convencional al de labranza cero, del mismo modo que un cambio del sistema convencional al de la soja RR, aumenta el impacto ambiental de los herbicidas.

Ambos enfoques sugieren que el cambio del sistema convencional al de labranza cero tiene un mayor impacto ambiental por los productos fitosanitarios que se han utilizado, que el cambio del sistema de siembra de variedad de soja convencional al de la soja RR.

La contaminación de las corrientes subterráneas con glifosato es poco probable excepto en el caso de un derrame apreciable o de otra liberación accidental o descontrolada. Puede encontrarse en aguas superficiales cuando se aplica cerca de los cuerpos de agua, por efecto de la deriva o a través de la escorrentía. Estudios en otros países indican que la persistencia del herbicida en el suelo puede llegar a ser inferior a los 6 meses. Existen incipientes estudios en nuestro país al respecto.

En Argentina, se han hallado vestigios de glifosato en granos de soja almacenados en silos, no así en harinas de soja ni en aceites. Si se efectuara un uso responsable del herbicida, el consumo de alimentos y agua de bebida que contengan residuos de glifosato y su metabolito, no implicaría riesgo para la salud humana. Teniendo en cuenta la limitación de información existente, tanto en alimentos como en aguas destinadas al consumo humano, sería conveniente en el futuro efectuar monitoreos continuos de residuos de glifosato y AMPA, poniendo especial atención en el control de posibles contaminaciones de acuíferos subterráneos.

En estudios de laboratorio se halló que tanto el glifosato, su metabolito el AMPA, y el tensioactivo POEA, presente en formulaciones comerciales del herbicida, solos o combinados, producen efectos tóxicos en mamíferos no humanos (animales de experimentación). Las hembras preñadas son más susceptibles que los machos de su especie. Sin embargo, estos efectos son observables con vías de ingreso al organismo y a dosis difícilmente alcanzables en ambientes rurales en los que se aplique el producto en forma apropiada.

Considerando las dosis administradas a las que se observaron los efectos agudos en animales de experimentación, puede afirmarse que el glifosato y el AMPA son sustancias "ligeramente tóxicas para mamíferos", con dificultades para su absorción por todas las vías no parenterales, con una biotransformación y eliminación rápida y no se bioacumula.

Se requiere la ejecución sostenida en el tiempo de estudios exhaustivos de laboratorio y de campo, que involucren tanto a los formulados conteniendo glifosato, como así también su(s) interacción(es) con otros agroquímicos, bajo las condiciones actuales de uso de nuestro país, para alcanzar una conclusión definitiva sobre la toxicidad para la salud humana.

En población humana, los datos sobre intoxicaciones agudas indican que, en casos de ingestas de grandes cantidades con fines suicidas o accidentales, puede provocar la muerte de seres humanos.

Trabajadores expuestos al glifosato formulado muestran con mayor frecuencia efectos irritativos a nivel de piel y mucosas. Por otra parte, los estudios epidemiológicos revisados no demuestran correlación entre exposición al glifosato e incidencia de cáncer, efectos adversos sobre la reproducción, o déficit de atención o hiperactividad en niños.

Estudios epidemiológicos indican que la exposición ocupacional a ciertos plaguicidas, incluido el glifosato, se ha asociado con reducción de la fertilidad y abortos espontáneos.

Si bien se ha señalado un aumento en la incidencia de aparición de defectos de nacimiento y de anomalías en el desarrollo de hijos de aplicadores de glifosato, es difícil establecer una relación causa-efecto, debido a interacciones con agentes ambientales (generalmente mezclas de sustancias) y factores genéticos.

En presencia de glifosato o del producto formulado, se alteran las estructuras del ADN de células de mamíferos, siendo las concentraciones de efecto improbables de hallarse en medios biológicos humanos, con lo cual se estima que no existiría riesgo significativo para la salud humana.

Se ha sugerido que la exposición crónica a ciertos plaguicidas puede acelerar el proceso neurodegenerativo de la enfermedad de Parkinson, pero no pareciera iniciarlo, sin que se asocien otros factores de riesgo como los genéticos o metabólicos. El glifosato no favorecería ni provocaría el desarrollo de la enfermedad.

El principio activo del glifosato ha mostrado muy baja toxicidad aguda para los organismos acuáticos. Sin embargo, los estudios de evaluación de efectos biológicos agudos de las formulaciones de glifosato, con bioensayos de toxicidad de laboratorio y experiencias de campo, muestran leves efectos adversos sobre distintos organismos acuáticos no blanco de diferente nivel de organización y escala trófica. Este diagnóstico es aplicable a concentraciones esperadas en el ambiente por efecto de la deriva o escorrentía proveniente de aplicaciones terrestres.

Por otra parte, existen evidencias de impactos subletales de formulaciones de glifosato sobre organismos acuáticos y, en menor medida, asociables al principio activo en exposiciones cortas o prolongadas. No se han considerado en este análisis impactos asociados a aplicaciones para el control de macrófitas acuáticas.

Los efectos del glifosato en organismos terrestres, permiten concluir que la toxicidad del herbicida varía según se encuentre como formulado o como principio activo, de la especie evaluada y del estado de desarrollo de los organismos. De manera general, se puede concluir que la toxicidad es leve o moderada y se manifiesta mayormente como efectos subletales.

La información existente alerta sobre la necesidad de contar con más pruebas respecto a los efectos a largo plazo y de exposición a aplicaciones reiteradas sobre las poblaciones, a las interacciones entre organismos y a la consecuente pérdida de hábitats en agroecosistemas.

La escasa información existente sobre concentraciones en ambientes acuáticos y terrestres, representativos de zonas productivas de nuestro país, en las cuales se realiza un uso rutinario del herbicida, no permite realizar una evaluación certera de riesgo para la biota asociable al uso extensivo del glifosato. Por lo cual, resulta evidente la necesidad de contar con controles sistemáticos de concentraciones del herbicida y

compuestos de degradación, particularmente teniendo en cuenta la intensificación del uso del producto.

Aunque existen estudios para evaluar los impactos del glifosato en las especies no blanco, la mayoría de ellos no consideran importantes aspectos ecológicos. Entre ellos, los impactos indirectos, los acumulativos, los de largo plazo, ni las reacciones sinérgicas que el agroquímico puede tener en el ecosistema y en las redes tróficas.

En Argentina no existen suficientes datos sobre los efectos del glifosato en la salud humana, por lo cual sería importante promover la realización de los estudios pertinentes.