

EFFECTOS EN SALUD EN POBLACIONES EXPUESTAS A GLIFOSATO: UNA REVISIÓN

Isabel Calderón, Fabian Vera, Luis Jorge Hernández

Resumen:

Introducción:

El glifosato es un herbicida de amplio espectro que ha sido usado principalmente en el sector agrícola para el control de plagas y la erradicación de cultivos ilícitos en países que trafican droga como Colombia. Según la International Agency For Research On Cancer (IARC) este herbicida es clasificado como probablemente carcinogénico para humanos, sin embargo, la literatura mundial sobre los efectos en la salud humana presenta un panorama confuso y diverso.

Materiales y métodos:

El objetivo de esta revisión fue identificar los posibles efectos en salud por exposición a herbicidas con principio activo glifosato, se siguieron las recomendaciones de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas y la guía PRISMA para el reporte de los resultados. Se realizó búsqueda de literatura en bases de datos como PubMed, MedLine, Portal Regional de la BVS, ProQuest, EBSCOhost, entre otras, utilizando buscadores DECS y MESH, se examinaron todos los artículos existentes en el período de tiempo comprendido entre los años 2007 a 2017.

Resultados:

Los estudios de caso o reportes de caso presentan resultados relacionados con efectos en salud variados asociados a glifosato, entre los que se encuentra pancreatitis, necrólisis epidérmica y daño renal, manifestaciones clínicas que no fueron documentadas en los estudios con otro tipo de metodología. Otras investigaciones evidencian resultados de medidas estadísticas que indican que la exposición a glifosato es un factor de riesgo para problemas en salud como mieloma múltiple (OR 2.58; IC 95%: 1.18-5.65), sibilancias (OR= 0,5, IC=95% 0.3, 0.8), linfoma No Hodgkin (OR 2.02, IC 95%: 1.10-3.71), entre otros.

Conclusión:

La búsqueda de la relación de causalidad ha sido un gran problema a la hora de investigar, para este caso en particular los estudios incluidos en la revisión no han sido concluyentes para establecer efectos negativos concretos que afecten la

salud de los individuos expuestos a glifosato, pero tampoco descartan por completo que el uso del químico o estar en contacto con el no cause efectos en salud.

Palabras clave: glifosato; exposición; impacto en salud; toxicidad; exposición ambiental.

Introducción

En los últimos diez años el consumo de agroquímicos o plaguicidas a nivel mundial creció en un 93%, siendo Brasil el principal consumidor de estos productos debido a su modelo de expansión agrícola y desarrollo económico (1). El uso de estas sustancias no solamente se destina al control de plagas en cultivos, sino que también se emplea a nivel doméstico, en jardinería, en trabajos forestales y en producción animal, entre otros, exponiendo de diferentes formas a un gran número de personas y generando potenciales riesgos para la salud y el ambiente (2).

Dentro de los usos más comunes que se le han dado al glifosato se encuentra la jardinería, la agricultura, el control de cultivos ilícitos (3) y el control de malezas en plantaciones forestales, en complejos industriales y vías férreas, lo que acerca de manera incontrolada este compuesto químico a los diferentes grupos poblacionales, niños, adolescentes, ancianos, trabajadores, entre otros, se ven en contacto con el herbicida, sin conocer los riesgos a los que están expuestos. Es por esto que la investigación ha buscado la forma de conocer el posible efecto que tiene el glifosato sobre los seres vivos y el medio ambiente.

El glifosato es un ácido orgánico débil que consiste en un grupo glicina y un grupo fosfonometilo, el nombre químico es N- (fosfonometil) glicina, este es el herbicida de aplicación postemergente -sistémico y no selectivo más utilizado a nivel mundial. El principal mecanismo de acción es inhibir la actividad de la 5-enolpiruvil shikimato- 3-fosfato sintetasa en plantas y en varios microorganismos, provocando la reducción de la síntesis de proteínas y otras moléculas llevando a la muerte celular de forma prematura (4), los seres humanos usan un mecanismo diferente al mencionado para realizar la síntesis de proteínas, lo que en teoría no causaría efectos tóxicos, pero varios estudios científicos exponen efectos negativos en la salud.

En la literatura existen revisiones sistemáticas sobre los posibles efectos en salud de los seres humanos causada por glifosato como la realizada por Mink P. et al en el año 2011, basada en estudios analíticos epidemiológicos. Esta revisión encontró que la mayoría de los estudios no observaron diferencias positivas estadísticamente significativas entre el glifosato y diversos resultados estudiados, pero para enfermedad respiratoria, asma, bronquitis y sibilancias, los resultados

fueron variados, encontrando asociación significativa para rinitis, concluyendo que los estudios epidemiológicos no apoyan una asociación causal entre glifosato y cualquiera de los resultados adversos de salud evaluados (5).

En 2013 la publicación realizada por Kier&Kirkland concluyó que el glifosato ni sus formulaciones representan un riesgo para producir mutaciones hereditarias en los seres humanos, pero no descarta que a dosis altas o tóxicas cause efectos en el ADN (6), en 2015 Niemann et. al analizó los resultados de siete estudios realizados en Europa y Estados Unidos y concluyó que pese a que se detectan cantidades de glifosato en las muestras de orina la exposición estimada se encuentra por debajo de los valores de ingesta diaria admisible (ADI) o el nivel aceptable de exposición del operador (AOELs), lo que demuestra que, si se documenta una exposición, pero no un posible daño. En el año 2016, Nedra et. al publicó un metaanálisis que reunió 81 estudios experimentales sobre la relación entre la exposición a glifosato y la formación de micronúcleos, concluyendo que la exposición al glifosato y sus formulaciones incrementa la frecuencia de formación de micronúcleos los cuales se relacionan con procesos cancerosos (7).

Por otro lado en 2015, la Agencia para la Investigación de Cáncer (IARC) clasificó el glifosato como probablemente carcinogénico en humanos (grupo 2A), basándose en la limitada evidencia de carcinogenicidad específicamente para el desarrollo del linfoma No Hodgkin, evidencia proveniente de estudios principalmente en agricultores de EEUU, Canadá y Suecia publicados en 2001, lo que aumentó el interés por reconocer los verdaderos riesgos a los que están expuestos los millones de personas que tienen algún tipo de contacto con el herbicida. Tras la publicación del informe, en Colombia el Consejo Nacional de Estupefacientes tomó la decisión de suspender las fumigaciones por petición de la Corte Constitucional, para su uso en los cultivos ilícitos (8).

El panorama en el país con respecto al uso del glifosato es diverso, este es utilizado en diferentes procesos productivos además de tener un protagonismo en el control de los cultivos ilícitos, de 1978 a 1982 se usó para fumigar cultivos de marihuana en la Sierra Nevada, en 1984, el gobierno costeo un estudio para evaluar la conveniencia del uso del glifosato, la conclusión fue que no era posible establecer las consecuencias. Pese a esto y en comparación con otros plaguicidas, se decidió el uso del herbicida por razones de seguridad nacional, para fumigar cultivos de amapola y cocaína, en 1994 inició la lucha de las personas por evitar las aspersiones con glifosato debido a que se veían expuestos a una sustancia química que se usaba de una forma indiscriminada, pero hasta

2002 la defensoría denunció daños a las comunidades campesinas e indígenas y se pidió una forma de erradicación más amigable con el medio ambiente y las personas. En 2015 la corte obligó al gobierno a terminar con las aspersiones aéreas de glifosato (8).

Los retos que ha representado el uso de plaguicidas para la investigación, motivó a revisar sistemáticamente la literatura publicada de los posibles efectos en salud causados por estos, pero el glifosato causó un gran interés debido al uso particular que se le ha dado en varias regiones de Colombia. El objetivo principal de esta revisión es, determinar cuáles son los posibles efectos en salud por la exposición a glifosato para así identificar las prioridades de investigación y crear evidencia que contribuya a tomar la mejor decisión frente al uso del componente químico.

Materiales y Métodos

Se siguieron las recomendaciones de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas y se siguió la guía PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) para el reporte de los resultados (flujograma 1).

La elección de los artículos se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y de exclusión, además de la fecha de publicación comprendida entre los años 2007 - 2017:

Criterios de inclusión:

- Documentos metodológicos, artículos en revistas revisadas por pares.

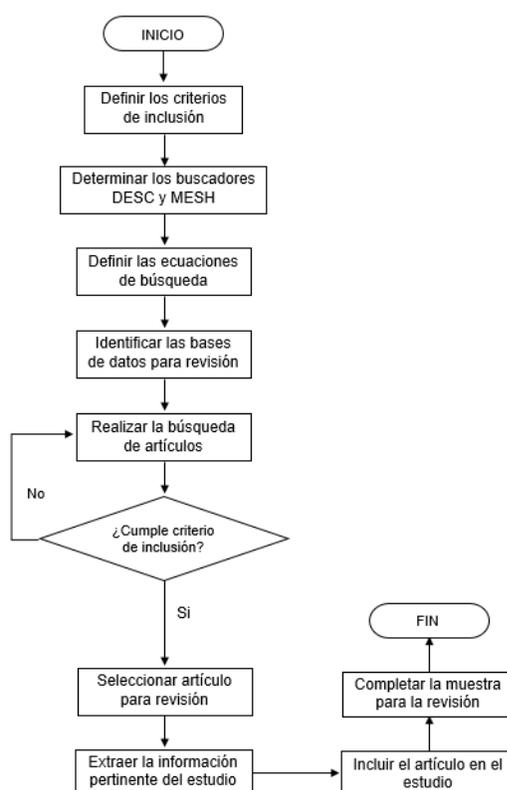
Criterios de exclusión:

- Resumen, cartas al editor, comentarios, o editoriales
- No está disponible en texto completo
- No está publicado en idioma inglés, español o portugués
- Estudios en animales
- Estudios in vitro

La elegibilidad de los estudios fue evaluada independientemente por dos autores de forma estandarizada. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. En un primer momento se tamizó artículos por título y resumen, posteriormente se seleccionaron documentos completos que cumplieron con los criterios de inclusión

y finalmente se extrajo la información requerida y se evaluó la calidad de los estudios.

Un revisor realizó la extracción de las características de los estudios incluidos, los cuales se presentaron en un formato estándar en Excel® 2010 que incluía las siguientes variables: título, autor, año, país, tipo de estudio, número de personas incluidas, población, desenlaces, intervención o comparador, tiempo de observación, calidad del estudio, financiación o reporte de conflictos de interés.



Grafica 1. Flujograma de selección de artículos

La búsqueda sistemática de referencias se realizó en las bases de datos de la Universidad del Rosario, utilizando los buscadores de PubMed, MedLine, el Portal Regional de la BVS, ProQuest, EBSCOhost, BioMed Central, Scopus, ScienceDirect y Scielo, se buscaron publicaciones entre los años 2007 y 2017, la última búsqueda se realizó el 7 de mayo de 2017.

Se seleccionaron términos pertinentes a la temática, los objetivos y los alcances de la revisión, estos términos se ingresaron a los buscadores DeCS y MeSH, seleccionando así los descriptores más adecuados.

DECS: toxicity, toxicity test, impacts on health, environmental exposure, pesticide exposure, occupational exposure.

MESH: humans, occupational exposure, herbicides, toxicity, toxicity tests, environmental exposure.

A partir de estos términos se construyeron las siguientes ecuaciones de búsqueda

Glyphosate

Glyphosate "AND" cancer

Glyphosate "AND" Impacts of health

Glyphosate "AND" human risk

Glyphosate "AND" toxicity

Glyphosate "AND" environmental exposure

Glyphosate "AND" human exposure

Glyphosate "AND" occupationalexposure

Glyphosateherbicides

Resultados

Se seleccionaron 23 artículos (ver Tabla 1) para ser analizados e incluidos en la revisión sistemática, la gran mayoría de las referencias halladas no daban cumplimiento a los criterios inclusión y de exclusión, además de encontrar un gran número de estudios in vitro, en animales y en plantas.

La revisión sistemática contiene estudios de diversidad metodológica, la metodología más común usada en las investigaciones fue los estudios de caso (n=6), seguido de los estudios de casos y controles y las investigaciones retrospectivas de datos con participación de 5 para cada uno, además de analizar estudios descriptivos y metaanálisis y un estudio de cohortes (tabla1).

Estudios de caso y/o reportes de caso:

Los estudios de caso o reportes de caso presentan resultados relacionados con efectos en salud variados asociados a glifosato, en Venezuela, González et al, en el año 2014, reportaron el caso de un individuo a quien le diagnosticaron

pancreatitis aguda asociada a uso de glifosato debido a que la etiología ya conocida no encajaba en la historia clínica del paciente (9), en la India Sunnesh et al en 2017 reportaron un intento de suicidio donde el sujeto ingirió una dosis del herbicida y posteriormente presentó necrólisis epidérmica tóxica y daño renal agudo (10), caso similar al estudio desarrollado en Tailandia por Sribanditmongkol et al en 2012, donde al paciente se le diagnosticó erosión de tejidos incluyendo membranas mucosas y revestimientos de los tractos gastrointestinales y respiratorios (11). En Irlanda (Zouaoui et al 2013), estudiaron muestras de sangre y orina de 13 casos de intoxicación por glifosato, los resultados clínicos confirmaron altas concentraciones de glifosato sanguíneo con un valor medio de 61 mg / L (rango 0,6-150 mg / L) y 4146 mg / L (rango 690-7480 mg / L) respectivamente en intoxicación leve-moderada y casos fatales. Dentro de los signos y síntomas de los pacientes se encontraba la ulceración orofaríngea, náuseas, vómitos, dificultad respiratoria, arritmia cardíaca, hipercalemia, deterioro de la función renal, shock cardiovascular e insuficiencia orgánica múltiple (12), estudio que concuerda con el realizado por Han et al 2016 en Corea en donde se documentó sintomatología similar (13).

Por último en Estados Unidos, Shaw en el 2017, reportó una asociación entre autismo y la presencia de altos niveles de glifosato en orina, padres de trillizos notaron un cambio en el comportamiento de dos de los menores quienes fueron diagnosticados con autismo y se sometieron a diversas pruebas entre estas glifosato en orina, los 3 niños tenían notablemente elevado el glifosato urinario con respecto al valor de referencia, el estudio concluyó que la elevación de glifosato correspondía a una ingesta de alimentos con glifosato además de una susceptibilidad individual (14).

Estudios retrospectivos de datos:

Los estudios retrospectivos de datos no fueron concluyentes para establecer relación causa efecto con el uso del glifosato, un estudio realizado en Estados Unidos por Sorahan en 2015, no encontró asociación entre los días acumulados reportados de uso de glifosato y padecer mieloma múltiple, el estudio no atribuye el uso del herbicida como riesgo para la enfermedad (15), a diferencia de la exacerbación del asma que se asoció inversamente con el uso de glifosato (OR CI = 0,5, 95% 0,3, 0,8). Presento resultados aparentemente contradictorios debido a que se le atribuye al glifosato como una sustancia que exacerba el asma en pacientes con antecedentes de alergias (16). Otro estudio de este tipo realizado en Estados Unidos por Slarger et al en 2009, encontró que el 74% de los aplicadores de plaguicidas reportaron por lo menos un episodio de rinitis en el último año. Los herbicidas 2,4-D, glifosato, el insecticida diazinon y el fungicida benomyl se asociaron positivamente con rinitis y la asociación de 2,4-D y glifosato se limitó a

individuos que utilizaron ambos compuestos en el último año (OR 1,42; IC del 95%: 1,14 a 1,77) (17). Un estudio similar en Estados Unidos (Hoppin et al 2017) busco la presencia de sibilancias en personas que usaban glifosato, encontrando una relación estadísticamente significativa entre el uso actual de glifosato y la presencia de sibilancia alérgica (OR 1.56 IC 95% 1.19, 2.03), y sibilancia no alérgica (OR 1.24 IC 1.07, 1.44). Las personas con uso prolongado de los herbicidas 2,4-D y Glifosato mostraron mayor prevalencia de sibilancias alérgicas (18), igualmente se encontró asociación en los análisis de sensibilidad de los casos diagnosticados entre el glifosato y la artritis reumatoide (OR = 1,4; IC del 95%: 1,0, 2,1). Después de los 2 primeros años de seguimiento (n = 96), confirmaron asociaciones de incidentes artritis reumatoide con cualquier uso específico de plaguicidas maneb / mancozeb (OR = 1,6; IC del 95%: 1,0, 2,4) (19).

Estudios de casos y controles:

Estos fueron presentados por investigadores de varios países, una investigación realizada por Fortes et al, 2016 en Italia y Brasil en pacientes agricultores que usaban diversos tipos de plaguicidas, encontró asociación entre el uso glifosato, mancozeb y maneb y el riesgo de padecer melanoma cutáneo (OR 2,58, IC 95%, 1,18 - 5.65), la exposición simultánea tanto a plaguicidas como a la luz solar, aumento la relación estadística (OR 4,68 IC 95% 1,29-17,0) (20). Por otro lado Jayasumana et al en el 2015 en Sri Lanka examinó la excreción urinaria de varios metales y glifosato en pacientes con nefropatía agrícola (SAN) y se compararon con el resultado de 2 grupos sin la enfermedad, los resultados muestran como las concentraciones urinarias medianas de Sb, Cd, Pb, Mn, Ti y V en pacientes y controles exceden el rango de referencia proporcionado por la clínica Mayo de Rochester, el valor medio de creatinina no ajustado de todos los demás metales pesados y glifosato en la orina es mayor en pacientes con la enfermedad y en los controles de las zonas endémicas para SAN, la prueba de Kruskal-Wallis mostró diferencia significativa en la excreción de creatinina no ajustado para metales pesados y glifosato a excepción de Al, As, Cu, Mo, Ti y Zn entre los grupos de personas que viven en zona endémica sin la enfermedad y en personas de la zona no endémica, la excreción urinaria de metales pesados y glifosato es notablemente alta en personas que viven en zonas endémicas en comparación con los que viven en zonas no endémicas, los datos apoyan el origen toxicológico de la SAN que está presente en personas de zonas geográficas específicas (21), en dicho país otra investigación realizada por Channa et al 2015, busco los factores asociados con la enfermedad renal crónica de etiología desconocida (CKDu) y entre estos se encuentra beber agua potable (OR 2,52, IC del 95%: 1,12-5,70), historia de consumo reciente de agua de pozo abandonado

(OR 5,43, IC del 95% 2,88-10,26) y el uso de glifosato 5.12 (2.33-11.26), en general los sujetos que rociaron glifosato tuvieron cuatro veces más probabilidades de padecer CKDu en comparación con las personas sin el antecedente (22).

En Suecia, Eriksson et al en el 2008, estudiaron la exposición a pesticidas como factor de riesgo para linfoma No Hodgkin. Con respecto a los herbicidas fenoxiacéticos y glifosato el estudio encontró que durante el periodo de latencia de exposición de 1 a 10 años el ácido 4-cloro-2-toliloxiacético (MCPA) y ácido 2, 4, 5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) estadísticamente no eran factores de riesgo, pero débilmente el glifosato si, con un (OR 1,11 IC 95% 0,24 - 5,08) en los casos donde la exposición era mayor de 10 años los resultados fueron estadísticamente significativos para glifosato con un (OR 2,26, IC del 95% 1,16 - 4,40) y para MCPA con un (OR 2.81 IC 95% 1.27-6.22), un estudio similar se llevó a cabo en Canadá por Hohenadel et al 2011, en el cual se demostró que las personas que reportan un largo uso de herbicidas tienen mayor riesgo de padecer linfoma no Hodgkin (OR 1,57 IC del 95%: 0,96 a 2,57, p [tendencia] = 0,02), las combinaciones de plaguicidas que incluyeron malatión produjeron OR más altos (23).

Estudios metaanálisis y revisiones sistemáticas:

Los metaanálisis permiten conocer de forma resumida cual es la gran parte evidencia que existe sobre un tema determinado, uno de los metaanálisis (Chang & Delzell 2016) incluidos se preocupó por buscar el riesgo entre el uso de glifosato y el padecimiento de cáncer linfomatoso, los resultados se presentan en riesgos meta relativos encontrando asociaciones positivas pero marginales, para linfoma de Hodgkin (meta-RR = 1,3, 95% IC 1,0-1,6, basado en seis estudios) y para mieloma múltiple (meta-RR = 1,4; IC 95% = 1,0-1,9; cuatro estudios), no hubo significancia estadística para leucemia y linfoma Hodgkin (24), estos resultados concuerdan con otro metaanálisis desarrollado por Leah & Maria 2016 que concluye que si existe una estimación meta RR fuerte pero las estimaciones de meta RR más altas se asociaron con subtipos de linfoma no Hodgkin, además hubo una asociación positiva entre la exposición a organofosforados, glifosato, y linfoma de células B (CI 2,0, 95%: 1.1 a 3.6, CLR: 3,2). No hay evidencia consistente frente a si la exposición a plaguicidas en entornos agrícolas ocupacionales pueden ser determinantes importantes de linfoma (25), pero una revisión hecha en 2012 por Mink et al para exposición a glifosato, concluye que no encontró un patrón coherente de asociaciones positivas que indican una relación causal entre la exposición al glifosato y los tipos de cáncer estudiados en los diferentes grupos de población o algún cáncer específico (26).

Estudios descriptivos:

Un estudio que evaluó los efectos de glifosato en zonas de erradicación de cultivos ilícitos en Colombia (Varona et al 2009), busco los individuos que manifestaron dentro de 5 días tras la fumigación signos de intoxicación por plaguicidas, siendo cefalea, mareo, sudoración profusa, visión borrosa, prurito y eritema los síntomas más comunes, estas personas se sometieron a estudio de glifosato y otros biomarcadores encontrando que 42 individuos tuvieron niveles de glifosato y de estos ninguno excedió el rango permitido, el 64.3% de estas personas reportaron uso ocupacional de glifosato. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de glifosato terrestre (manual) y los niveles de este herbicida en orina (OR=2,54; IC95% 1,08-6,08), mientras que para el ácido amino-metil-fosfónico no hubo una relación significativa (OR=0,24; IC95% 0,02-4,47) (27). Otro estudio realizado en Brasil por Faria et al 2012, concuerda con los síntomas de intoxicación, pero a pesar de que el 98.3% de los encuestados usaban glifosato, el estudio solo atribuyo el 11% de las intoxicaciones a este herbicida (28).

Estudio de cohortes:

Para terminar en la revisión fue incluido un estudio de cohorte realizado en Colombia por Sanin et al, 2009, debido a que este busco asociación estadística entre el tiempo que tardaban las mujeres en quedar embarazadas y vivir en regiones con riesgo de exposición a glifosato por la erradicación de cultivos ilícitos. La investigación incluyo mujeres en edad fértil que vivieran en regiones en donde existía el programa de fumigación aérea, el estudio encontró que las mujeres del Valle de Cauca, tardaban más tiempo en quedar embarazadas (OR 0.15, IC 95% 0.12, 0.18) frente a las regiones de control Boyacá y Sierra Nevada, pero el estudio no asocio el tiempo de fecundación con el uso o exposición a glifosato (29).

Tabla 1. Resumen artículos incluidos en el estudio.

Autores / Año	País	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Objetivo	Características Población / Región	Resultados
Forteset et al. 2016	Italia	Estudio de casos y controles	n=800 (399 casos y 401 controles)	Examinar la asociación entre la exposición ocupacional a pesticidas y el melanoma cutáneo,		Riesgo de melanoma cutáneo y cualquier plaguicida (OR 2.58; IC 95%: 1.18-5.65) Exposición a plaguicidas y sol (OR=4.68; IC 95%: 1,29-17,0).
Hohenadel et al. 2011.	Canadá	Estudio de casos y controles	n= 2019. Casos n= 513 y controles n= 1506	Investigar la relación entre el LNH y el uso de plaguicidas y algunas combinaciones de estos.	Datos recogidos en hospitales de seis provincias canadienses, mediante entrevistas telefónicas y registros provinciales de seguros de salud.	(OR [un plaguicida] = 1.30, IC 95% = 0.90-1.88, OR [dos a cuatro] = 1.54, CI = 1.11-2.12 OR [cinco o más] = 1.94, CI = 1.17-3.23).
Varona et al. 2009	Colombia	Estudio descriptivo de corte transversal.	n= 112 individuos	Explorar los posibles efectos del glifosato y otros plaguicidas sobre la salud humana como resultado de las aspersiones aéreas.	Individuos de zonas asperjadas con glifosato y otros plaguicidas en Huila, Tolima, Putumayo, Guaviare, Santander, Antioquia, Magdalena y La Guajira.	Relación estadísticamente significativa entre uso de glifosato terrestre (manual) y niveles de este herbicida en orina (OR=2,54; IC95% 1,08-6,08).
Henneberger et al. 2013	Estados Unidos	Estudio retrospectivo de datos	n=926 aplicadores de pesticidas.	Investigar si la exacerbación de los síntomas se asocia con exposiciones agrícolas.	Los participantes fueron aplicadores de plaguicidas con (problemas respiratorios y sibilancias en los últimos 12 meses) previos al estudio.	Exacerbación de asma se asoció inversamente con el uso actual de los herbicidas glifosato (OR= 0,5, IC=95% 0,3, 0,8) y paraquat (OR = 0,3, IC 95% 0,1, 0,9).
Parks et al. 2016	Estados Unidos	Retrospectivo	n= 24293, de los cuales n= 275 casos y n= 24018 no casos	Examinar las asociaciones entre la AR y los plaguicidas u otras exposiciones agrícolas entre las esposas de los aplicadores de plaguicidas con licencia en el Estudio de Salud Agrícola	Mujeres conyugues de aplicadores de pesticidas del Estudio Agrícola de Salud.	La AR permaneció asociada con glifosato (OR = 1.4; IC 95%: 1.0, 2.1). En los análisis de sensibilidad después de los 2 primeros años de seguimiento (n=96), confirmamos asociaciones de incidentes RA con cualquier uso específico de plaguicidas (OR = 1.6; IC del 95%: 1.0, 2.4) y maneb/mancozeb (OR = 3.2; IC 95%: 1.3, 8.1), mientras que la asociación fue similar para el glifosato, aunque ya no es estadísticamente significativa (OR =1.4; IC 95%: 0.9, 2.1).

Chang E, Delzell E. 2016	Estados Unidos	Revisión Sistemática y Metaanálisis	n= 19 artículos	Examinar rigurosamente la relación entre la exposición a glifosato y el riesgo de cáncer linfohematopoyético, NHL, HL, mieloma múltiple y leucemia.	Estudio donde se incluyeron estudios epidemiológicos en humanos que informaran medidas de asociación cuantitativas a glifosato y diferentes tipos de cáncer.	Meta-RR para asociación entre cualquier versus ningún uso de glifosato y el riesgo de NHL (meta-RR = 1.3, 95% IC = 1.0-1.6, basado en seis estudios) y MM (meta-RR = 1.4; IC 95% = 1.0-1.9; cuatro estudios). Las asociaciones fueron estadísticamente nulo para HL (meta-RR = 1.1; IC 95% = 0.7 a 1.6; dos estudios), leucemia (meta-RR = 1.0; IC 95% = 0.6-1.5; tres estudios), y subtipos de NHL excepto B linfoma células beta (dos estudios cada uno).
Mink et al. 2012	Estados Unidos	Revisión sistemática	n= 21 estudios	Evaluar si la exposición a glifosato está asociada causalmente con el riesgo de cáncer en los seres humanos.	Literatura epidemiológica que evaluara la exposición a glifosato y el riesgo de cáncer en seres humanos.	Nuestra revisión no encontró un patrón coherente de asociaciones positivas que indiquen una relación causal entre el cáncer (en adultos o niños) o cualquier cáncer específico del sitio y la exposición al glifosato.
Eriksson et al. 2008	Suecia	Estudio de casos y controles de base poblacional	n= 1926, de los cuales n= 910 eran casos y n=1016 controles	Evaluar la exposición a plaguicidas como factor de riesgo para Linfoma no-Hodgkin	Hombres y mujeres expuestos a glifosato. La edad media y la mediana de los casos fue de 60 y 62 años, y en los controles era de 58 y 60 años, respectivamente.	Exposición a herbicidas con (OR) 1.72, 95% (IC) 1.18-2.51. Exposición a glifosato con OR 2.02, IC 95%: 1.10 a 3.71 y con > 10 años Período de latencia o 2.26, IC del 95% 1.16 a 4.40. Insecticidas general dieron OR 1.28, 95% IC 0.96 a 1.72 y agentes de impregnación OR 1.57, IC 95% 1.7 a 2.30.
Hoppinet al. 2017	Estados Unidos	Estudio prospectivo	n= 22134 hombres	Evaluar la asociación de los pesticidas utilizados en la actualidad con sibilancias alérgica y no alérgica entre los agricultores de sexo masculino	Datos de trabajadores masculinos del Estudio de Salud Agrícola de las regiones de Carolina del Norte y Iowa.	Sibilancia alérgica 62% uso de glifosato OR 1.56 IC (1.19, 2.03), sibilancia no alérgica 61% uso de glifosato OR 1.24 IC (1.07, 1.44) P valuecontrast 0.120, siendo asociado significativamente con ambos tipos de sibilancias
Leah S, Maria E. 2014	Suiza	Revisión sistemática y meta-análisis	n= 44 estudios	Investigar la profundidad de la literatura sobre la relación entre los productos químicos plaguicidas específicos y el NHL.	Trabajadores agrícolas y sus familias, de poblaciones de Estados Unidos y Europa.	. Hubo una asociación positiva entre la exposición al herbicida organofosforado, glifosato, y linfoma de células B (CI 2,0, 95%: 1.1 a 3.6, CLR: 3,2)

Discusión

Los posibles efectos en salud debidos a la exposición a glifosato son diversos pero no concluyentes, esto se atribuye a que la mayoría de los estudios no solamente evalúan la exposición a glifosato como factor de riesgo sino a otro tipo de plaguicidas o situaciones específicas que hacen parte de los estilos de vida y el entorno de los participantes. Esto se encontró en la revisión realizada por Mink et al., 2012 donde se concluye que la literatura usada no presenta un patrón de asociaciones que indiquen una relación causal entre cualquier enfermedad y la exposición a glifosato, argumentando que la mayoría de asociaciones son débiles (30). Roma 2017, determinan que la falta de evaluaciones cuantitativas de la exposición y el diseño de los estudios para determinar relación dosis respuesta fueron debilidades comunes en las investigaciones epidemiológicas de los riesgos en salud planteados por exposición a glifosato (31), siendo una deficiencia encontrada en la presente revisión.

Dentro de los estudios analizados, se evidencian resultados de medidas estadísticas que indican que la exposición a glifosato es un factor de riesgo para problemas en salud como mieloma múltiple, sibilancias, linfoma No Hodgkin, entre otros, estas asociaciones o son débiles o se presentan en términos de mezclas con otros plaguicidas, lo que debilita considerablemente el resultado. Revisiones de estudios epidemiológicos realizados por Mink et al y Mink et al (26) (30) concluyen que no encontraron asociaciones estadísticas fuertes entre problemas de salud o cáncer y glifosato, pero tampoco descartan por completo el potencial de causar daño que tiene el glifosato, en las revisiones los autores recomiendan que se deben hacer investigaciones que determinen la relación causa efecto, para poder establecer las verdaderas consecuencias que causa la exposición a dicho herbicida.

Al existir evidencia limitada y poco concluyente sobre los efectos que causa el glifosato en la salud de los seres humanos, se debe aplicar el principio de precaución para la protección de las personas, este principio se usa en los casos en donde no existe conocimiento previo, es escaso o la magnitud del daño no se ha podido establecer a mediano o largo plazo, pero la evidencia es suficiente para determinar que la exposición tiene un potencial de causar daño a la salud y al medio ambiente.

La historia del uso de glifosato en Colombia es amplia, compleja y de cierta forma complicada, debido a que el uso del herbicida se ha convertido en un punto álgido pero importante del panorama político del país, esto debido a la importancia que ha tenido en la erradicación de los cultivos ilícitos, pero a la vez, por las consecuencias en las poblaciones y el ambiente que se le atribuyen a su uso, es por esto que se considera pertinente seguir con la creación de evidencia científica

que oriente de forma objetiva las decisiones frente al uso no solo de glifosato sino de otras sustancias químicas, con el fin de no causar daño a las personas que de formas distintas se exponen al contacto con el químico.

Recomendaciones

Motivar a los futuros investigadores que ahonden en temas que sean de interés común, debido a que esto permite generar evidencia que funciona como argumento para la toma de decisiones que pueden llegar a beneficiar a una comunidad o al ambiente mismo.

Crear evidencia específica sobre la relación causa efecto, pese a que son estudios que requieren metodologías rigurosas, permiten conocer de forma veraz las consecuencias derivadas de diversas exposiciones.

Conclusiones

La búsqueda de la relación de causalidad ha sido un gran problema a la hora de investigar, para este caso en particular los estudios incluidos en la revisión no han sido concluyentes para establecer efectos negativos concretos que afecten la salud de los individuos expuestos a glifosato, pero tampoco descartan por completo que el uso del químico o estar en contacto con él, no cause efectos en salud. En los reportes de caso, se demostró cómo estos presentaron problemas de salud con diferentes grados de severidad después de tener algún tipo de exposición a glifosato, es claro que al ingerir la sustancia con intención de autolesión, se experimenta intoxicación por el ingreso oral de dosis altas del químico, pero en los otros casos no es claro los factores propios del individuo que jugaron un papel importante en el desarrollo de los efectos ya descritos.

La gran mayoría de las investigaciones incluidas en el estudio, usaron encuestas como método de recolección de información, basándose en manifestaciones clínicas referidas por las personas incluidas en los estudios, dejando de lado la importancia de las pruebas diagnósticas para buscar la relación de causalidad.

Las enfermedades del sistema respiratorio como el asma y los síntomas respiratorios como las sibilancias, fueron los efectos en salud que presentaron la más frecuente asociación estadística en los estudios analizados, a diferencia de los procesos cancerígenos que pese a ser tan estudiados, no concluyen si la exposición a glifosato es o no es un factor de riesgo para adquirir la enfermedad, debido a la discrepancia en las conclusiones.

Bibliografía

1. Ferreira F, Rigotto R, Da Silva L, Campos A. dossier ABRASCO una alerta sobre los impactos de los agrotóxicos en la salud Popular E, editor. São Paulo: Aicó Cultural; 2016.
2. Karam M, Ramirez G, Bustamante P, Galván J. Plaguicidas y salud de la población. Ciencia Ergo Sum. 2004 Noviembre; XI(3).
3. EFE A. Colombia vuelve a autorizar la fumigación de cultivos ilícitos con glifosato. [Online].; 2016 [cited 2016 September 25. Available from: <http://www.efe.com/efe/america/sociedad/colombia-vuelve-a-autorizar-la-fumigacion-de-cultivos-ilicitos-con-glifosato/20000013-2916862>.
4. Vera MS. Impacto del glifosato y algunos de sus formulados comerciales sobre el perifiton de. [Online].; 2011 [cited 2017 abril. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ata/v19n2/v19n2a05.pdf>.
5. Mink P , Mandel J , Lundin J , Scurman B. Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: A review. Regulatory Toxicology And Pharmacology [serial on the Internet]. 2011Noviembre 1; 61: p. 172-184.
6. Larry D K, Kirkland DJ. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. [Online].; 2013 [cited 2017 febrero. Available from: Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations.
7. Nédia de Castilhos G, de Oliveira ,Prioli AJ. Does exposure to glyphosate lead to an increase in the micronuclei frequency? A systematic and meta-analytic review. [Online].; 2016 [cited 2017 Marzo. Available from: <https://search-proquest-com.ez.urosario.edu.co/docview/1760912111?accountid=50434>.
8. Redacción Política. la enredada historia del glifosato. El Espectador. [Internet]. 2015 mayo [citado 2017May 18]. Disponible en: <http://www.elespectador.com/noticias/politica/enredada-historia-del-glifosato-articulo-561075>
9. González Eliana, Zuramay Carmen, Clavo María Luisa, Arriaga Adriana, Pérez Honey. Pancreatitis Aguda Tóxica por Glifosato: A propósito de un caso. Gen [Internet]. 2014 Jun [citado 2017 Abr 22] ; 68(2): 58-60. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032014000200007&lng=es.

10. Sunnesh A, Hari Krishna Reddy M, Kumar A, Sarat Chandra V, Sangeetha B, Siva Kumar V, et al. Toxic epidermal necrolysis and acute kidney injury due to glyphosate ingestion J. Indirakshi. *Indian Journal Of Critical Care Medicine* [serial on the Internet]. (2017, Mar 1), [cited Apr 16, 2017]; 21(3): 167-169. Available from: Scopus®.
11. Sribanditmongkol P, Pongraveevongsa P, Wunnapuk K, Durongkadech P, Jutavijittum P. Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: A case report. *American Journal Of Forensic Medicine And Pathology* [serial on the Internet]. (2012, Sep 1), [cited Mar 26, 2017]; 33(3): 234-237. Available from: Scopus®
12. Zouaoui K, Dulaurent S, Gaulier J, Moesch C, Lachâtre G. Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: About 13 cases of acute intoxication. *Forensic Science International* [serial on the Internet]. (2013, Mar 10), [cited Mar 23, 2017]; 226(1-3): e20-e25. Available from: Scopus®.
13. Han J, Moon H, Hong Y, Yang S, Jeong W, Chung H, et al. Determination of glyphosate and its metabolite in emergency room in Korea. *Forensic Science International* [serial on the Internet]. (2016, Aug 1), [cited May 1, 2017]; 265(Special Issue on the 53rd Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT): 41-46. Available from: ScienceDirect.
14. Shaw W. Elevated Urinary Glyphosate and Clostridia Metabolites With Altered Dopamine Metabolism in Triplets With Autistic Spectrum Disorder or Suspected Seizure Disorder: A Case Study. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)* [serial on the Internet]. (2017, Feb), [cited Apr 26, 2017]; 16(1): 50-57. Available from: MEDLINE.
15. Sorahan, T. Multiple Myeloma and Glyphosate Use: A Re-Analysis of US Agricultural Health Study (AHS) Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2015**, *12*, 1548-1559.
16. Henneberger, P. K., Liang, X., London, S. J., Umbach, D. M., Sandler, D. P., & Hoppin, J. A. (2014). Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *87*(4), 423–432. <http://doi.org/10.1007/s00420-013-0881-x>
17. Slager R, Poole J, LeVan T, Sandler D, Alavanja M, Hoppin J. Rhinitis associated with pesticide exposure among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occupational And Environmental Medicine* [serial on the Internet]. (2009), [cited Feb 14, 2017]; (11): 718. Available from: JSTOR Journals.
18. Hoppin J, Umbach D, Long S, London S, Henneberger P, Sandler D, et al. Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male

Farmers. *Environmental Health Perspectives* [serial on the Internet]. (2017, Apr), [cited May 3, 2017]; 125(4): 535-543. Available from: GreenFILE.

19. Parks C, Hoppin J, De Roos A, Costenbader K, Alavanja M, Sandler D. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environmental Health Perspectives* [serial on the Internet]. (2016, Nov), [cited Dec 8, 2017]; 124(11): 1728-1734. Available from: GreenFILE.

20. Fortes C, Mastroeni S, Segatto M M, Hohmann C, Miligi L, Bonamigo R, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *Journal Of Occupational And Environmental Medicine* [serial on the Internet]. (2016, Apr), [cited enero 8, 2017]; 58(4): 370-375. Available from: MEDLINE.

21. Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S. Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrology* [serial on the Internet]. (2015, July 11), [cited Abr 26, 2017]; Available from: Scopus®.

22. ChannaJayasumanaEmail author, PriyaniParanagama, SunethAgampodi, ChinthakaWijewardane, SarathGunatilake and SisiraSiribaddana
*Environmental Health*201514:6
DOI: 10.1186/1476-069X-14-6© Jayasumana et al.; licensee BioMed Central. 2015

23. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International Journal Of Cancer* [serial on the Internet]. (n.d.), [cited Apr 8, 2017]; 123(7): 1657-1663. Available from: Science Citation Index.

24. Chang E, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *Journal Of Environmental Science And Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, And Agricultural Wastes* [serial on the Internet]. (2016, June 2), [cited Mar 23, 2017]; 51(6): 402-434. Available from: Scopus®.

25. Leah S, Maria E. L. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, Vol 11, Iss 4, Pp 4449-4527 (2014) [serial on the Internet]. (2014), [cited Apr 9, 2017]; (4): 4449. Available from: Directory of Open Access Journals.

26. Mink P, Mandel J, Scurman B, Lundin J. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: A review. *Regulatory Toxicology And Pharmacology* [serial on the

Internet]. (2012, Aug 1), [cited Apr 9, 2017]; 63440-452. Available from: ScienceDirect.

27. Varona Marcela, Henao Gloria Lucía, Díaz Sonia, Lancheros Angélica, Murcia Álix, Rodríguez Nelcy et al .Effects of aerial applications of the herbicide, glyphosate and insecticides on human health. *Biomédica* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 feb 15]; 29(3):456-475. Available from: http://www.scielo.org.co.ez.urosario.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000300014&lng=en.

28. Faria Neice Müller Xavier, Rosa José Antônio Rodrigues da, Facchini Luiz Augusto. Poisoning by pesticides among family fruit farmers, Bento Gonçalves, Southern Brazil. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 May 08]; 43(2): 335-344. Available from: http://www.scielo.br.ez.urosario.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200015&lng=en. Epub Mar 06, 2009. <http://dx.doi.org.ez.urosario.edu.co/10.1590/S0034-89102009005000014>.

29. Sanin L, Carrasquilla G, Solomon K, Cole D, Marshall E. Regional Differences in Time to Pregnancy Among Fertile Women from Five Colombian Regions with Different use of Glyphosate. *Journal Of Toxicology & Environmental Health: Part A* [serial on the Internet]. (2009, Aug), [cited May 4, 2017]; 72(15/16): 949. Available from: Publisher Provided Full Text Searching File.

30. Mink P, Mandel J, Lundin J, Scurman B. Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: A review. *Regulatory Toxicology And Pharmacology* [serial on the Internet]. (2011, Nov 1), [cited May 13, 2017]; 61:172-184. Available from: ScienceDirect.

31. Roma Paumgarten F. Glyphosate exposure, cardiovascular diseases and cancer risks. *journal of public health and emergency*. 2017 enero 9; 1(15): p. 1-4.