

## GLIFOSATO

Carlos Beaumont Caminos

Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario de Navarra

El glifosato (N-fosfometilglicina,  $C_3H_8NO_5P$ ) es un herbicida de amplio espectro, no selectivo. A día de hoy es el herbicida más producido y más utilizado en todo el mundo. Se usa tanto en cultivos intensivos como en pequeñas explotaciones y jardines urbanos. Fue comercializado en los años 70 por Monsanto, y en los años 90 se inició su uso masivo ya que la propia Monsanto comenzó a comercializar plantas modificadas genéticamente para resistir el efecto del glifosato, lo que permitía utilizar el potente herbicida de forma intensiva sin afectar al cultivo principal. La patente venció en el año 2000 y en la actualidad se puede encontrar bajo diferentes marcas comerciales que contienen diferente cantidad de glifosato (Roundup<sup>®</sup>, Rival<sup>®</sup>, Glycel<sup>®</sup>, Herbolex<sup>®</sup>). Su mecanismo acción es la inhibición de la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos claves para el crecimiento de la planta. Algunos estudios apuntan a que el surfactante (polioxietilamina o POEA) que acompaña al glifosato en determinadas presentaciones puede ser también tóxico (inhibiendo el proceso de forforilacion oxidativa), de modo que los preparados con POEA o con sales de potasio tendrían una toxicidad mayor que el glifosato sólo o combinado con otras sales<sup>1-3</sup>.

### Epidemiología

Según el fabricante, el glifosato no supone riesgos si se usa como se indica, con una toxicidad muy baja. La principal vía de intoxicación aguda es la oral, habitualmente con intención suicida, habiéndose descrito la mayoría de casos en el Sudeste Asiático, con una mortalidad variable en los diferentes estudios, del 3.2 al 29.3%<sup>4-7</sup>. Los casos de ingesta accidental suelen ir asociados a clínica leve de predominio gastrointestinal. En España no disponemos de datos fiables sobre la incidencia de esta intoxicación.

### Clínica

Los síntomas más frecuentes tras la ingesta oral son irritación de garganta, lesiones causticas en el tracto gastrointestinal, con odinofagia, disfagia, nauseas y vómitos y en casos de aspiración respiratoria, puede haber lesiones laríngeas y neumonitis<sup>4-5</sup>. Menos frecuentemente pueden aparecer, edema agudo de pulmón no cardiogénico, acidosis metabólica, leucocitosis, fiebre<sup>8</sup>. En

casos graves, insuficiencia renal, hiperpotasemia, oliguria, hipotensión y shock refractario y bajo nivel de conciencia con encefalopatía<sup>9</sup>.

Se consideran datos de mal pronóstico la insuficiencia respiratoria que precisa de ventilación mecánica, la hipotensión mantenida, hiperpotasemia, insuficiencia renal, edad avanzada y la dosis elevada (> 200 ml)<sup>5-7</sup>. La dosis mínima letal son 150 ml aunque se han dado casos de ingesta de 500 ml con clínica leve. En los casos muy graves, la muerte suele producirse en las primeras 36 horas. En caso de contacto cutáneo con glifosato, pueden aparecer síntomas locales, como ardor, eritema, edema y prurito.

### Diagnóstico

La determinación de glifosato por cromatografía líquida de alta presión no es un método analítico que esté disponible en la mayoría de los centros, de modo que es difícil un diagnóstico de confirmación. Por tanto, el diagnóstico de la intoxicación será principalmente por la historia clínica, intentando averiguar la cantidad, el nombre comercial, la composición del producto ingerido y el momento y circunstancias de la ingestión.

### Tratamiento

Toda ingesta de glifosato requiere de medidas de descontaminación, como lavado gástrico y administración de carbón activado y catárticos para reducir la absorción del tóxico. No se debe inducir el vómito (la ipecacuana está contraindicada) por el riesgo de inducir nuevas lesiones y favorecer la aspiración respiratoria. El resto del tratamiento es sintomático, de soporte, teniendo especial precaución en el control de la vía aérea y en el estado hemodinámico del paciente (sobre todo en caso de ingestas importantes) y la reposición hidroelectrolítica de los pacientes deshidratados por vómitos y diarreas, ya que en ellos la rehidratación puede agravar el edema pulmonar.

Lamentablemente, no existe un antídoto específico para el glifosato. En los últimos años se ha venido utilizando con éxito la emulsión lipídica intravenosa para tratar las complicaciones cardiovasculares (hipotensión, edema pulmonar, arritmias, shock refractario...), que no responden al tratamiento estándar con fluidos y drogas vasoactivas, aunque son necesarios más estudios clínicos para confirmar su papel en el tratamiento<sup>10-12</sup>. En caso de ingestas de más de 100 ml de glifosato, se administran 500 ml en 2-3 horas, seguidos de una dosis de mantenimiento de 1000 ml en 24 horas<sup>11</sup>. En caso de insuficiencia renal y acidosis severa, las técnicas de depuración renal como la hemodiálisis pueden ser relevantes en el tratamiento<sup>13</sup>.

## Glifosato y cáncer

Es posible que la exposición continuada al glifosato, esté relacionada con la aparición de diversos cánceres y alteraciones a nivel endocrino (disrupción endocrina). Las sospechas de que el glifosato pueda causar cáncer comenzaron ya hace años con la aparición de casos entre agricultores principalmente de Latinoamérica, expuestos durante largo tiempo al glifosato. A día de hoy no se ha podido demostrar a ciencia cierta la relación del glifosato con el cáncer, a pesar de numerosos estudios que han intentado relacionarlo. En un informe de 2015, la agencia International Agency for Research on Cancer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud, clasificó al glifosato en el grupo 2A (probablemente carcinogénico en humanos)<sup>14</sup>. Posteriormente, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), emitió otro informe rebajando el riesgo carcinogénico a improbable<sup>15</sup>, en contra de la opinión de algunos científicos y numerosas organizaciones<sup>16</sup>. A pesar de ello, en diciembre de 2017 la Comisión Europea renovó por cinco años más la autorización para la comercialización del glifosato en Europa, a pesar de la oposición de varios países y del propio parlamento europeo. Probablemente, detrás de esta controversia haya una lucha de intereses inconfesables. En Agosto de 2018, Monsanto (comprada por la alemana Bayer), fue condenada a pagar 300 millones de dólares a un jardinero por un cáncer terminal tras el uso continuado de herbicidas con glifosato, de modo que el debate sobre su carcinogénesis sigue abierto y se necesitan más estudios independientes para aclarar la situación<sup>17</sup>.

## Glifosato y sistema endocrino

Un disruptor endocrino es una sustancia química externa, capaz de alterar el equilibrio hormonal de los organismos de una especie. La exposición continuada al glifosato también se ha relacionado con efectos adversos a nivel endocrino debido a su capacidad de inhibir la enzima aromatasas y de activar los receptores de estrógenos. Este efecto disruptor estaría relacionado con la dosis y la duración de la exposición y se ha estudiado tanto en animales como en células humanas<sup>3, 18-19</sup>. En 2015, el Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) llevado a cabo por la US Environmental Protection Agency (US EPA) no se encontró evidencia de capacidad del glifosato de interferir a nivel endocrino<sup>20</sup>, a pesar de la existencia de varios estudios que apuntaban en la dirección opuesta. Como consecuencia de que siguen sin poderse descartar las implicaciones del glifosato en la carcinogénesis ni como disruptor endocrino, desde el año 2016 más de 150 municipios españoles (entre los que están Madrid, Barcelona o Sevilla) han reducido e incluso anulado la utilización de glifosato.

## Bibliografía

1. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23(3):159-67
2. Yoshito Kamijo, Michiko Takai & Tetsuya Sakamoto (2015): A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan, *Clinical Toxicology*, DOI: 10.3109/15563650.2015.1121271
3. Defarge N, Takács E, Lozano VL, Mesnage R, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE, Székács A. Co-Formulants in Glyphosate-Based Herbicides Disrupt Aromatase Activity in Human Cells below Toxic Levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3): 264-280.
4. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, Eddleston M, Goldstein DA, Mehrsheikh A, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 129 – 136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875113/>
5. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med*. 2000; 7:906–910.
6. Ying-Ju C, Ming-Ling W, Jou-Fang D, Chen-Chang Y. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986–2007: a poison center study, *Clinical Toxicology* 2009;47:7, 670-677
7. Lee CH, Shih CP, Hsu KH, Hung DZ, Lin CC. The early prognostic factors of glyphosate-surfactant intoxication. *Am.J.Emerg.Med*. 2008;26(3):275–81
8. Khot R, Joshi P, Pandharipande M, Nagpure K, Thakur D. Glyphosate poisoning with acute pulmonary edema. *Toxicol Int*. 2014;21(3):328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413421/>

9. Lee HK, Park HS, Oh JH, Lee JS. Glyphosate-Induced Encephalopathy: A Case Report. *J Clin Neurol*. 2019 Jan;15(1):132-133.
10. Mahendrakar K, Venkategowda PM, Rao SM, Mutkule DP. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J Crit Care Med*. 2014 May; 18(5):328-30
11. Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Sep-Oct;51(8):767-71.
12. Lee MJ, Ming YG. Hemodynamic changes after infusion of intravenous lipid emulsion to treat refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning. A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019 Jan;98(3):14156. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/01180/Hemodynamic\\_changes\\_after\\_infusion\\_of\\_intravenous.70.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/01180/Hemodynamic_changes_after_infusion_of_intravenous.70.aspx)
13. Garlich FM, Goldman M, Pepe J, Nelson LS, Allan MJ, Goldstein DA, Goldfarb DS, Hoffman RS. Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* 2014 Jan;52(1):66-71.
14. Monografía del glifosato de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Actualizada en agosto de 2016. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono112-10.pdf>
15. Informe sobre glifosato de la European Food Safety Authority (EFSA). Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4302>
16. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015;16(5):490-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801782>
17. Landrigan PJ, Belpoggi F. The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides. *Environ Health*. 2018 May 29;17(1):51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972398/>

18. Mesnage R, Phedonos A, Biserni M, Arno M, Balu S, Corton JC, Ugarte R, Antoniou MN. Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents. *Food Chem Toxicol.* 2017 Oct;108(Pt A):30-42
19. Pandey A, Rudraiah M. Analysis of endocrine disruption effect of Roundup in adrenal gland of male rats. *Toxicol Rep.* 2015 Aug 3; 2:1075-1085
20. Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP). Accesible desde:  
<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>